CHEST Edizione Italiana | ANNO VIII
NUMERO 4 | OTTOBRE-DICEMBRE 2006
www.chest.it

ISSN 1970-4917

Edizione Italiana

CHEST®

Official publication of the American College of Chest Physicians

For specialists in:

Pulmonology

Critical Care

Sleep Medicine

Thoracic Surgery

Cardiorespiratory Interactions

and related disciplines

SELEZIONE DI ARTICOLI DA CHEST

MIDIA Edizioni
Via Santa Maddalena, 1
20052 Monza (MI)
www.midiaonline.it

Periodico trimestrale Sped.in A.P. 45% - art.2 comma 20/B - legge 662/96 - Filiale di Milano - Aut. trib. Monza n. 1566 del 02/01/2002

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

EDITORIALI

L'ACCP e il Capitolo Italiano | 1
Francesco de Blasio

I corticosteroidi inalatori in rapporto alla mortalità globale e cardiovascolare nella BPCO | 2
Antonio Foresi e Coll.

ARTICOLI ORIGINALI

BPCO

Corticosteroidi inalatori e mortalità nella BPCO | 5
Christine Macie e Coll.

Uso degli steroidi inalatori e rischio di fratture | 12
Richard Hubbard e Coll.

Cancro del polmone

Alterazioni evidenziate alla radiografia del torace in soggetti inseriti in una indagine di screening per cancro | 19
Paul F. Pinsky e Coll.

Medicina del sonno

Effetto del trattamento con CPAP nasale sulla risposta ventilatoria ipossica ed ipercapnica nei pazienti con apnea ostruttiva del sonno | 25
Lucia Spicuzza e Coll.

Obesità

Gli effetti dell'indice di massa corporea sui volumi polmonari | 31
Richard L. Jones e Coll.

Critical care

L'ipotensione in Pronto Soccorso è un predittore di morte improvvisa inattesa intraospedaliera: Uno studio prospettico di coorte | 38
Alan E. Jones e Coll.

Pneumologia interventistica

Evidenza di innervazione a livello delle aderenze pleuriche indotte da talcaggio | 44
Juan F. Montes e Coll.

SPECIAL FEATURE

Apnea del sonno e operatori di motoveicoli commerciali: Documento della Joint Task Force dell'American College of Chest Physician, dell'American College of Occupational and Environmental Medicine e della National Sleep Foundation | 52
Natalie Hartenbaum e Coll.

COMMENTO CLINICO

Ipertensione polmonare

L'attuale trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare: È ora di definire nuovamente il successo | 56
Stuart Rich

TOPICS IN PRACTICE MANAGEMENT

L'attività di consulenza per la cessazione del fumo: Una prospettiva di gestione nella pratica | 61
Carol Pohlig

POSTGRADUATE EDUCATION CORNER

Pulmonary and critical care pearls

Una donna di 48 anni con noduli polmonari multipli e una massa ventricolare destra | 64
Kelsey Gray e Coll.

ABSTRACT ARTICOLI ITALIANI | 68

CORRISPONDENZA | 69

Nuovo per BPCO!

Studiate l' animale nel suo habitat naturale

Dispendio Energetico Giornaliero
3,712 Calorie

Durata Attività Fisica (PAR)
0 ore **5** min

METS Medi
1.2

Numero Totale di Passi
5,004

Durata del Sonno
8 ore **0** min

Ultimi 7 Giorni

Media Giornaliera
3,883 Calorie

BODYMEDIA®

Body Monitoring System

Il sistema di monitoraggio corporeo Bodymedia funziona come un "holter metabolico" permettendo di registrare e analizzare informazioni sul metabolismo, attivita' fisica e stile di vita dei vostri pazienti in condizioni assolutamente "free-living".

Il sistema comprende la Sense*Wear* Armband, uno strumento medicale indossabile, comodo, validato scientificamente, portato sulla parte posteriore del braccio. La Armband registra in continuo una serie di dati fisiologici mentre il vostro paziente vive la propria vita normale, senza interruzioni, per giorni e giorni di seguito.

SensorMedics Italia srl

SensorMedics Italia Srl
Via C. Balbiani, 11
20133 Milano, Italia
Tel : +39-02-2774121
Fax : +39-02-27741259
E-mail : info@sensormedics.it
Sito Web : www.sensormedics.it

www.bodymedia.com | www.armband.it

CE
0051

Per i diversi quadri patologici dell'ostruzione bronchiale cronica.

SYMBICORT®

Pressair

budesonide+formoterolo

SUPERIORE EFFICACIA.[1-4]

AstraZeneca

www.astrazeneca.it

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose inalata (dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene: budesonide 320 microgrammi/inalazione e formoterolo fumarato diidrato 9 microgrammi/inalazione. Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione fornisce quantità di budesonide e di formoterolo pari a quelle fornite dai corrispondenti monocomposti Turbohaler, precisamente 400 microgrammi/inalazione di budesonide (dose erogata) e 12 microgrammi/inalazione di formoterolo (dose erogata), quest'ultima indicata sulle confezioni come 9 microgrammi/inalazione (dose inalata). Per gli eccipienti vedi paragrafo 6.1. Formoterolo INN è noto anche come formoterolo BAN.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione. Polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche **Asma** Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione è indicato nel regolare trattamento dell'asma quando l'uso di una terapia di associazione (corticosteroide per via inalatoria e beta-agonista a lunga durata d'azione) è appropriato in:

- pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con beta-2 agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno".

o

- pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta-2 agonisti a lunga durata d'azione.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione è indicato nel trattamento sintomatico di pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva severa (FEV1 <50% del normale) e storia di ripetute esacerbazioni, con sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione. ***4.2 Posologia e modo di somministrazione*** **Asma** Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione non è destinato alla gestione iniziale dell'asma. La dose dei componenti di Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione è individuale e deve essere adattata in relazione alla gravità della malattia. Ciò va tenuto in considerazione non solo quando si inizia un trattamento con prodotti in associazione ma anche quando il dosaggio viene modificato. Se un singolo paziente necessita di un rapporto di dosi diverso da quello disponibile nell'inalatore dell'associazione, si devono prescrivere dosi appropriate di beta-agonisti e/o di corticosteroidi in inalatori separati. **Dosi raccomandate** *Adulti (dai 18 anni in su):* 1 inalazione due volte al giorno. Alcuni pazienti possono necessitare fino a un massimo di 2 inalazioni 2 volte al giorno. *Adolescenti (12-17 anni):* 1 inalazione due volte al giorno. I pazienti devono essere controllati regolarmente dal medico in modo che il dosaggio sia adattato affinché venga somministrato il più basso livello di dose terapeuticamente efficace. Quando viene raggiunto il controllo dei sintomi con il dosaggio più basso raccomandato, si può provare la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio. Nella pratica corrente, quando viene raggiunto il controllo dei sintomi con il regime posologico di due volte al giorno, l'aggiustamento del dosaggio al livello più basso terapeuticamente efficace potrebbe includere la somministrazione di Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione una volta al giorno se, nell'opinione del medico, sia necessario l'uso di un broncodilatatore a lunga durata d'azione, per il mantenimento del controllo. *Bambini (inferiori a 12 anni):* efficacia e tollerabilità non sono state completamente studiate nei bambini (vedi sezione 5.1). Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni. **Broncopneumopatia cronica ostruttiva** *Adulti:* 1 inalazione 2 volte al giorno. *Speciali gruppi di pazienti:* non è necessario modificare la dose nei pazienti anziani. Non vi sono dati disponibili per l'uso di Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione nei pazienti con insufficienza epatica o renale. Essendo budesonide e formoterolo eliminati principalmente tramite metabolismo epatico, ci si può aspettare un'aumentata esposizione al farmaco nei pazienti affetti da cirrosi epatica grave. Istruzioni per il corretto uso del Turbohaler: Il Turbohaler è azionato dal flusso inspiratorio; ciò significa che quando un paziente inala attraverso il boccaglio, la sostanza entra nelle vie aeree seguendo l'aria inspirata.

NOTA: è importante istruire il paziente a:

- leggere attentamente le istruzioni per l'uso riportate nel foglio illustrativo contenuto in ogni confezione;
- inspirare con forza e profondamente attraverso il boccaglio per assicurare che una dose ottimale giunga ai polmoni;
- non espirare mai attraverso il boccaglio;
- sciacquare la bocca con acqua dopo aver inalato la dose prescritta per minimizzare il rischio di infezioni da Candida a livello orofaringeo.

Il paziente può non avvertire alcun sapore o alcuna sensazione di medicinale durante l'uso del Turbohaler a causa della piccola quantità di farmaco che viene rilasciata. ***4.3 Controindicazioni*** Ipersensibilità (allergia) a budesonide, formoterolo o lattosio inalato. ***4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego*** Si raccomanda una diminuzione graduale del dosaggio quando si pone fine al trattamento, che non deve essere interrotto bruscamente. Se i pazienti rilevano inefficacia del trattamento o se eccedono nelle dosi raccomandate dell'associazione fissa, si deve richiedere un parere medico. Un ricorso crescente ai broncodilatatori di emergenza indica un peggioramento delle condizioni di base e richiede una rivalutazione della terapia antiasmatica. Peggioramenti improvvisi e progressivi nel controllo dell'asma o della broncopneumopatia cronica ostruttiva rappresentano un potenziale pericolo di vita e il paziente deve essere sottoposto a una visita medica d'urgenza. In tale situazione si deve considerare la necessità di aumentare la terapia con corticosteroidi o di accompagnarla ad una terapia anti-infiammatoria sistemica, quale un ciclo di corticosteroidi per via orale o un trattamento antibiotico in caso di infezione. Non vi sono dati disponibili sull'uso di Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione nel trattamento di attacchi di asma acuto. Ai pazienti si deve consigliare di avere a disposizione in ogni momento il proprio broncodilatatore a rapida azione. Si deve ricordare ai pazienti di assumere Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione tutti i giorni secondo prescrizione medica, anche in assenza di sintomi. La terapia non deve essere iniziata durante una riacutizzazione. Come con altre terapie inalatorie, si può osservare broncospasmo paradosso, con un incremento immediato del respiro sibilante dopo l'assunzione. In tale situazione Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione deve essere sospeso, si deve rivalutare la terapia impostata e, se necessario, istituire una terapia alternativa. Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide inalato, soprattutto a dosi alte e prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile con il trattamento per via inalatoria che con i corticosteroidi per via orale. Effetti sistemici possibili includono soppressione surrenale, ritardo nella crescita di bambini e adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. Si raccomanda di controllare regolarmente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori. Se la crescita è rallentata si deve rivalutare la terapia in atto per ridurre la dose del corticosteroide inalatorio. Si devono valutare con attenzione i benefici della terapia corticosteroidea rispetto ai possibili rischi di soppressione della crescita. Si deve inoltre considerare l'opportunità di una visita specialistica da parte di un pneumologo pediatra. Dati limitati emersi in studi a lungo termine suggeriscono che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti trattati con budesonide per via inalatoria raggiunge un'adeguata statura da adulto nonostante sia stata osservata una riduzione iniziale leggera ma transitoria nell'accrescimento (circa 1 cm), generalmente durante il primo anno di trattamento. Devono essere presi in considerazione potenziali effetti sulla densità ossea, specialmente in pazienti trattati con alte dosi, per periodi prolungati, con coesistenti fattori di rischio per l'insorgenza di osteoporosi. Studi a lungo termine con budesonide per via inalatoria in bambini a dosi medie giornaliere di 400 microgrammi (dose erogata) o in adulti a dosi giornaliere di 800 microgrammi (dose erogata) non hanno mostrato effetti significativi sulla densità minerale ossea. Non sono disponibili informazioni sull'effetto di Symbicort a dosi più elevate. Se sussistono ragioni per supporre una compromissione della funzione surrenale causata da una precedente terapia sistemica con steroidi, si deve porre attenzione quando si avvia la terapia con Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione. I benefici della terapia con budesonide per via inalatoria dovrebbero normalmente ridurre al minimo la necessità di steroidi orali ma nei pazienti che provengono da una terapia con steroidi orali può permanere il rischio di compromissione surrenale per un lungo periodo di tempo. Anche i pazienti che in passato hanno richiesto terapia di emergenza con dosi elevate di corticosteroidi o trattamento prolungato con dosi elevate di corticosteroidi inalatori, possono essere a rischio. In periodi di stress o in caso di interventi chirurgici di elezione deve essere presa in considerazione la necessità di effettuare una copertura addizionale con corticosteroide sistemico. Per ridurre al minimo il rischio di infezione da Candida a livello orofaringeo si deve istruire il paziente a sciacquare la bocca con acqua dopo ogni inalazione. Il trattamento concomitante con itraconazolo e ritonavir o con altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedi sezione 4.5). Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione di questi farmaci che interagiscono tra loro deve essere il più lungo possibile. Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipopotassiemia non trattata, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, stenosi aortica subvalvolare idiopatica, ipertensione severa, aneurisma o altri severi disordini cardiovascolari quali ischemia cardiaca, tachiaritmia o insufficienza cardiaca severa. Deve essere osservata cautela nel trattamento di pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc poiché il formoterolo può indurne un prolungamento. La necessità e la dose di corticosteroidi inalatori devono essere rivalutate in pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni micotiche e virali delle vie aeree. Una ipopotassiemia potenzialmente grave può risultare da dosaggi elevati di beta2-agonisti. L'effetto di un trattamento concomitante con beta2-agonisti e farmaci che possono indurre ipopotassiemia o potenziare un effetto ipopotassiemico, quali derivati xantinici, steroidi e diuretici, può sommarsi ad un possibile effetto ipopotassiemico dei beta2-agonisti. Si raccomanda particolare cautela nell'asma instabile, che necessita di un uso variabile di broncodilatatori di emergenza, nell'asma severo acuto poiché il rischio di ipopotassiemia può essere aumentato dall'ipossia e in altre condizioni in cui la probabilità di insorgenza di effetti collaterali da ipopotassiemia è aumentata. Si raccomanda di controllare i livelli di potassio sierico in tali circostanze. Come per tutti i beta2-agonisti, si devono eseguire controlli supplementari del livello di glicemia nei pazienti diabetici. Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione contiene lattosio (<1 mg/inalazione). Questa quantità non causa normalmente problemi nei soggetti con intolleranza al lattosio. ***4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione*** *Interazioni farmacocinetiche* Il processo metabolico della budesonide è bloccato da sostanze metabolizzate dal CYP P450 3A4 (per esempio itraconazolo, ritonavir). La somministrazione concomitante di questi potenti inibitori del CYP P450 3A4 può incrementare i livelli plasmatici di budesonide. Il concomitante uso di queste sostanze deve essere evitato a meno che il beneficio sia superiore all'aumentato rischio di comparsa di effetti collaterali sistemici. ***Interazioni farmacodinamiche*** I beta-bloccanti possono indebolire o inibire l'effetto del formoterolo. Pertanto, Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione non deve essere somministrato contemporaneamente ai beta-bloccanti (compresi i colliri) a meno che ciò non sia indispensabile. Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazina, antistaminici (terfenadina), inibitori delle monoamino ossidasi e antidepressivi triciclici possono prolungare l'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari. Inoltre, L-dopa, L-tirosina, ossitocina e alcool possono indebolire la tolleranza cardiaca nei confronti dei beta2-simpaticomimetici. Il trattamento concomitante con inibitori delle monoamino ossidasi compresi farmaci con proprietà simili quali furazolidone e procarbazina possono scatenare crisi ipertensive. Esiste un rischio elevato di aritmie in pazienti sottoposti contemporaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati. L'uso concomitante di altri farmaci beta-adrenergici può avere un potenziale effetto additivo. L'ipopotassiemia può accrescere la tendenza alle aritmie nei pazienti trattati con glicosidi di digitale. Non sono state osservate interazioni di budesonide con altri farmaci utilizzati nel trattamento dell'asma. ***4.6 Gravidanza e allattamento*** Non sono disponibili dati clinici sulla somministrazione di Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione o di formoterolo e budesonide somministrati contemporaneamente a donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva nell'animale inerenti la somministrazione della associazione. Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di for-

moterolo in donne in gravidanza. In studi di riproduzione nell'animale il formoterolo, a livelli di esposizione sistemica molto elevati, ha causato effetti indesiderati (vedi sezione 5.3). Dati su circa 2.000 gravidanze in pazienti esposte all'uso di budesonide per via inalatoria indicano che non vi è un aumento di rischio di teratogenicità associato all'uso del farmaco. In studi condotti nell'animale i glucocorticosteroidi hanno indotto malformazioni (vedi sezione 5.3). Ciò non sembra rilevante nel caso delle dosi raccomandate per l'uomo. Studi nell'animale, ad esposizioni inferiori alle dosi teratogeniche, hanno anche identificato che un eccesso di glicocorticoidi in età prenatale è coinvolto nell'aumentato rischio di: crescita intrauterina ritardata, disturbi cardiovascolari nell'animale adulto, modifiche permanenti di densità dei recettori glicocorticoidi, del turnover e funzionalità dei neurotrasmettitori. Durante la gravidanza Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione deve essere somministrato solo se i benefici sono superiori ai potenziali rischi. La budesonide deve essere somministrata alla dose più bassa terapeuticamente efficace necessaria per il mantenimento del controllo adeguato dell'asma. Non è noto se formoterolo o budesonide passino nel latte materno umano. Nel ratto, piccole quantità di formoterolo sono state riscontrate nel latte materno. La somministrazione di Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione a donne durante l'allattamento deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono maggiori di ogni possibile rischio per il bambino. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione ha effetti irrilevanti o non ha alcun effetto sulla capacità di guidare o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Poiché Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione contiene sia budesonide che formoterolo, si può verificare lo stesso quadro di effetti indesiderati osservato relativamente a queste sostanze. Non è stato osservato alcun aumento di incidenza di reazioni avverse in seguito alla somministrazione concomitante dei due composti. Le reazioni avverse più comuni correlate al farmaco sono gli effetti collaterali farmacologicamente prevedibili della terapia con beta2-agonisti, come tremori e palpitazioni. Questi effetti tendono a essere di grado lieve e solitamente scompaiono entro pochi giorni dall'inizio del trattamento. In uno studio clinico di 3 anni con budesonide nella broncopneumopatia cronica ostruttiva si sono verificate ecchimosi e polmonite con una frequenza rispettivamente del 10% e del 6% in confronto al gruppo placebo che ha riportato una frequenza del 4% e del 3% (rispettivamente p<0,001 e p<0,01). Le reazioni avverse associate a budesonide o formoterolo sono indicate di seguito ed elencate per classe organo-sistema e frequenza. La frequenza è definita come: molto comune (> 1/10), comune (> 1/100 e < 1/10), non comune (> 1/1000 e < 1/100), rara (> 1/10000 e < 1/1000) e molto rara (< 1/10000).

Alterazioni cardiovascolari	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Tachicardia
	Rare	Fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare, extrasistoli
	Molto rare	Angina pectoris
Alterazioni del sistema endocrino	Molto rare	Segni o sintomi degli effetti sistemici dei glucocorticosteroidi (compresa ipofunzionalità della ghiandola surrenale)
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Non comune	Nausea
Alterazioni del sistema immunitario	Rare	Esantema, orticaria, prurito, dermatite, angioedema
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni da candida del tratto orofaringeo
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione	Rare Molto rare	Ipokaliemia Iperglicemia
Alterazioni dell'apparato muscolo scheletrico, del tessuto connettivale e osseo	Non comune	Crampi muscolari
Alterazioni del sistema nervoso	Comune Non comune Molto rare	Mal di testa e tremore Vertigine Disturbi del gusto
Disturbi psichiatrici	Non comune Molto rare	Agitazione, irrequietezza, nervosismo, disturbi del sonno Depressione, disturbi del comportamento (soprattutto nei bambini)
Alterazioni dell'apparato respiratorio del torace e del mediastino	Comune Rare	Lieve irritazione della gola, tosse e raucedine Broncospasmo
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Ecchimosi
Alterazioni del sistema vascolare	Molto rare	Variazione della pressione arteriosa

Come con altre terapie inalatorie, in casi molto rari si può verificare broncospasmo paradosso (vedi sezione 4.4). Effetti sistemici dei corticosteroidi per via inalatoria si possono verificare soprattutto a dosi elevate prescritte per periodi prolungati. Questi possono includere soppressione della funzione surrenale, ritardo nella crescita in bambini ed adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma (vedi sezione 4.4). Il trattamento con beta-2 agonisti può comportare un aumento dei livelli ematici di insulina, degli acidi grassi liberi, di glicerolo e corpi chetonici. ***4.9 Sovradosaggio*** Un sovradosaggio di formoterolo provocherebbe effetti tipici dei beta2-agonisti adrenergici: tremore, cefalea, palpitazioni. Sono stati riportati casi isolati di tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. Possono essere indicati trattamenti di supporto e sintomatici. Una dose di 90 microgrammi di formoterolo somministrata nel corso di tre ore in pazienti con ostruzioni bronchiali acute non ha destato preoccupazioni per la tollerabilità. Non si ritiene che un sovradosaggio acuto di budesonide, anche a dosi molto elevate, possa causare problemi clinici. Se budesonide viene utilizzata cronicamente in dosi eccessive, si possono verificare effetti sistemici glucocorticosteroidei come ipercorticismo e soppressione surrenale. In caso di sospensione della terapia con Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione a causa di un sovradosaggio del formoterolo (componente dell'associazione) si deve prendere in considerazione una terapia con un corticosteroide inalatorio adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Gruppo farmacoterapeutico: Adrenergici ed altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie Classificazione ATC: R03AK07 **Meccanismi d'azione ed effetti farmacodinamici** Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione contiene formoterolo e budesonide, che hanno un meccanismo d'azione diverso e presentano effetti additivi in termini di riduzione delle riacutizzazioni dell'asma. I meccanismi d'azione delle due sostanze sono discussi di seguito. ***Budesonide*** Budesonide, somministrata per via inalatoria, alle dosi raccomandate è dotata di attività antiinfiammatoria glicocorticoide a livello del polmone, con conseguente riduzione dei sintomi e delle riacutizzazioni dell'asma, con minori effetti avversi rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi. L'esatto meccanismo di azione responsabile di tale effetto antiinfiammatorio non è noto. ***Formoterolo*** Formoterolo è un agonista selettivo beta2-adrenergico che produce rilassamento del muscolo liscio bronchiale in pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree. L'effetto broncodilatatore si esercita rapidamente entro 1-3 minuti dall'inalazione e ha una durata di 12 ore dopo una singola dose. ***Symbicort* Asma** Negli studi clinici negli adulti, l'aggiunta di formoterolo a budesonide ha migliorato i sintomi dell'asma e la funzionalità polmonare, riducendo le riacutizzazioni. In due studi di 12 settimane l'effetto sulla funzionalità polmonare di Symbicort era uguale a quello di una associazione libera di budesonide e formoterolo e superiore a quello della sola budesonide. Non vi è stato segno di attenuazione dell'effetto antiasmatico nel tempo. Non sono stati effettuati studi clinici con Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione. Dosi corrispondenti somministrate con le formulazioni a più basso dosaggio di Symbicort Turbohaler sono efficaci e ben tollerate. In uno studio pediatrico di 12 settimane, 85 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni sono stati trattati con SymbicortMite (2 inalazioni da 80/4,5 microgrammi/inalazione 2 volte/die) che ha migliorato la funzionalità polmonare ed è stato ben tollerato. **Broncopneumopatia cronica ostruttiva** In due studi di 12 mesi condotti su pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva di grado severo è stato valutato l'effetto sulla funzionalità polmonare e la frequenza di esacerbazioni (definite come cicli di steroidi orali e/o di antibiotici e/o ospedalizzazioni). La mediana del FEV1 all'inclusione negli studi era il 36% del normale. Il numero medio di esacerbazioni/anno (secondo la definizione sopra citata) era significativamente ridotto con Symbicort rispetto al trattamento con formoterolo da solo o al placebo (frequenza media 1,4 rispetto a 1,8-1,9 nel gruppo placebo/formoterolo). Il numero medio di giorni di terapia con corticosteroidi orali/paziente durante i 12 mesi era lievemente ridotto nel gruppo Symbicort (7-8 giorni/paziente/anno rispetto a 11-12 e 9-12 giorni rispettivamente nel gruppo placebo e formoterolo). Symbicort non era superiore al trattamento con formoterolo da solo per quanto riguarda le modifiche dei parametri di funzionalità polmonare quale il FEV1. ***5.2 Proprietà farmacocinetiche Assorbimento*** Symbicort e i monoprodotti corrispondenti hanno dimostrato di essere bioequivalenti in relazione alla biodisponibilità sistemica rispettivamente di budesonide e formoterolo. Nonostante ciò, un leggero aumento della soppressione di cortisolo è stato osservato dopo la somministrazione di Symbicort rispetto ai monocomposti. La differenza è considerata priva di impatto sulla sicurezza clinica. Non vi è alcuna evidenza di interazione farmacocinetica tra budesonide e formoterolo. I parametri farmacocinetici per le rispettive sostanze erano confrontabili dopo la somministrazione di budesonide e formoterolo in quanto monoprodotti o in quanto Symbicort. Per budesonide, l'AUC era lievemente più elevata, il tasso di assorbimento più rapido e la concentrazione di picco nel plasma più alta dopo la somministrazione della associazione fissa. Per formoterolo, la concentrazione di picco nel plasma era simile dopo la somministrazione della associazione fissa. Budesonide inalata viene rapidamente assorbita e la concentrazione di picco nel plasma viene raggiunta entro 30 minuti dopo l'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di budesonide dopo inalazione tramite Turbohaler variava dal 32 al 44% della dose inalata. La biodisponibilità sistemica è di circa il 49% della dose inalata. Formoterolo inalato viene rapidamente assorbito e la concentrazione di picco nel plasma viene raggiunta entro 10 minuti dopo l'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di formoterolo dopo inalazione tramite Turbohaler variava dal 28 al 49% della dose inalata. La biodisponibilità sistemica è di circa il 61% della dose inalata. ***Distribuzione e metabolismo*** Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 50% per formoterolo e 90% per budesonide. Il volume di distribuzione è di circa 4 l/kg per formoterolo e 3 l/kg per budesonide. Formoterolo è inattivato tramite reazioni di coniugazione (si formano metaboliti attivi O-demetilati e deformilati, per lo più rilevati come coniugati inattivi). Budesonide subisce un grado esteso (circa 90%) di biotrasformazione al primo passaggio epatico in metaboliti a bassa attività glucocorticosteroidea. L'attività glucocorticosteroidea dei metaboliti principali, 6beta-idrossi-budesonide e 16alfa-idrossi-prednisolone, è inferiore all'1% di quella di budesonide. Non esistono indicazioni di alcuna interazione metabolica o recettoriale tra formoterolo e budesonide. ***Eliminazione*** La maggior parte di una dose di formoterolo viene trasformata tramite metabolismo epatico seguito da eliminazione renale. Dopo inalazione, dall'8 al 13% della dose inalata di formoterolo viene escreta non metabolizzata nelle urine. Formoterolo ha un elevato livello di eliminazione sistemica (circa 1.4 l/min) e l'emivita terminale è in media 17 ore. Budesonide viene eliminata per via metabolica principalmente catalizzata dall'enzima CYP3A4. I metaboliti di budesonide sono eliminati nelle urine come tali o in forma coniugata. Sono stati riscontrati solo livelli trascurabili di budesonide immodificata nelle urine. Budesonide ha un'elevata eliminazione sistemica (circa 1.2 l/min) e l'emivita di eliminazione plasmatica dopo somministrazione i.v. è in media 4 ore. La farmacocinetica di budesonide o di formoterolo in bambini e in pazienti con insufficienza renale non è nota. L'esposizione di budesonide e formoterolo può risultare aumentata in pazienti con alterazione della funzionalità epatica. ***5.3 Dati preclinici di sicurezza*** La tossicità osservata negli studi nell'animale con budesonide e formoterolo somministrati in associazione o separatamente si è dimostrata sotto forma di effetti associati ad attività farmacologica esagerata. Negli studi di riproduzione nell'animale, i corticosteroidi come budesonide hanno dimostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche) . Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non paiono di rilevanza nell'uomo se ci si attiene alle dosi raccomandate. Gli studi di riproduzione nell'animale con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica e perdite degli impianti embrionali, così come sono state osservate, ad una esposizione molto più elevata rispetto a quella osservata durante l'uso clinico, aumentata mortalità postnatale e riduzione del peso alla nascita. Comunque, questi risultati sperimentali nell'animale non paiono di rilevanza nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Lattosio monoidrato (contenente proteine del latte) ***6.2 Incompatibilità*** Non pertinente. ***6.3 Periodo di validità*** 2 anni. ***6.4 Speciali precauzioni per la conservazione*** Non conservare a temperatura superiore ai 30° C. Tenere il contenitore ben chiuso. ***6.5 Natura e contenuto del contenitore*** Turbohaler è un inalatore multidose per polveri, azionato dal flusso inspiratorio. L'inalatore è bianco con una ghiera rotante di colore rosso ed è costituito da diversi materiali plastici (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Ogni inalatore contiene 60 dosi. In ogni confezione secondaria vi sono 1, 2, 3, 10 o 18 inalatori. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. ***6.6 Istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento*** Nessuna istruzione particoalre

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A. - Palazzo Volta, Via F. Sforza - Basiglio (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 Turbohaler da 60 dosi: A.I.C. 035194214/M

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 2006.

CHEST 2007

October 20 - 25, 2007

Chicago, Illinois

call for abstracts

Be part of the CHEST 2007 program by submitting an abstract of your original investigative work for presentation during the meeting.

- Gain international exposure. Your work will be presented to an international audience and published in a CHEST supplement.
- Receive feedback from the clinicians likely to use your data in their practices. Health-care professionals in chest and critical care medicine will review and comment on your work.
- Participate with the ACCP in efforts to fight chest diseases. By presenting your findings, you join the ACCP in its mission to advance the prevention and treatment of chest diseases through research and education.
- Compete for ACCP investigative awards. Monetary awards are granted by The CHEST Foundation to investigators whose work is judged to be outstanding by the reviewers.

Abstract submission to CHEST 2007 is FREE. Domestic and international submissions are encouraged. Abstracts will be graded individually on scientific merit and originality. Abstract submission begins early March. Submit online at www.chestnet.org by clicking on the Abstracts and Case Reports Submission link when available. For questions, call (800) 343-2227 or (847) 498-1400.

Categories for submission include:

AIDS
Asthma
Bronchoscopy and Interventional Procedures
Cardiovascular Disease
Cardiovascular Surgery
COPD
Critical Care—ARDS/Lung Injury
Critical Care—Outcomes
Critical Care—Sepsis
Cystic Fibrosis
Cytokines/Cellular Interactions
Ethics
Geriatrics
Health Economics and Practice Administration
Home Care
Interstitial Lung Disease
Lower Respiratory Tract Infections
Lung Transplant and Immunology
Mechanical Ventilation: Management
Mechanical Ventilation: Weaning
Occupational/Environmental Lung Disease
Pediatric Chest Disease
Pleural Disease
Pulmonary Physiology/PFTs/Rehabilitation/Exercise
Pulmonary Vascular and Thromboembolic Disorders
Sleep
Smoking Cessation and Tobacco Control
Tele-Education
Thoracic Oncology: Diagnosis
Thoracic Oncology: Therapy
Thoracic Surgery
Tuberculosis
Women's Health

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

CHEST FOUNDATION

ABSTRACT SUBMISSION DEADLINE: MONDAY, APRIL 30, 2007

ABBONAMENTI 2007

RISPARMIO

€ 24,80
per 4 numeri

€ 36,00
per 4 numeri

€ 60,80

12 mesi in compagnia di PNEUMORAMA + CHEST

a soli 40 Euro!

(20,80 Euro di risparmio)

Per abbonarsi subito.

Telefona al numero verde Numero Verde **800-601715**

Caro lettore,

all'inizio del nuovo anno ti proponiamo di sottoscrivere l'abbonamento 2007 a PNEUMORAMA e a CHEST Edizione Italiana.
Abbonarsi a pagamento, singolarmente o insieme (godendo del vantaggio "risparmio") dà la certezza di ricevere tutti i numeri.
E inoltre all'abbonato a Pneumorama viene offerta la possibilità di acquistare i prodotti editoriali MIDIA direttamente, attraverso il numero verde, con lo sconto del 20% sul prezzo di copertina.
Per abbonarti puoi chiamare il numero verde, usare il sito www.midiaonline.it, o usare il bollettino postale che trovi nella rivista.
Buon 2007 con Pneumorama e CHEST Edizione italiana.

MIDIA EDIZIONI

Midia srl - Tel. 039 2304440 - Fax 039 2304442
midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

2007

January 18 - 21
Sleep Medicine 2007
Scottsdale, Arizona

March 16 - 18
Celebration of Pediatric Pulmonology 2007
San Antonio, Texas

March 22 - 24
Cardiothoracic Surgical Critical Care 2007
Washington, DC

June 22 - 24
Noninvasive Mechanical Ventilation 2007
Montréal, Québec, Canada

June 22 - 25
World Asthma Meeting
Istanbul, Turkey

August 24 - 27
Sleep Medicine Board Review Course 2007
Phoenix, Arizona

August 24 - 28
Critical Care Board Review Course 2007
Phoenix, Arizona

August 28
Lung Pathology 2007
Phoenix, Arizona

August 28
Mechanical Ventilation 2007
Phoenix, Arizona

August 28
American Board of Internal Medicine (ABIM) Critical Care SEP Module
Phoenix, Arizona

August 28
American Board of Internal Medicine (ABIM) Pulmonary Disease SEP Module
Phoenix, Arizona

August 29 - September 2
Pulmonary Board Review Course 2007
Phoenix, Arizona

October 20 - 25
CHEST 2007
Chicago, Illinois

ACCP-Sponsored Courses
ACCP-Endorsed Courses

EducationCalendar

Learn more about ACCP-sponsored and ACCP-endorsed educational courses.
www.chestnet.org/education/calendar.php
(800) 343-2227 or (847) 498-1400

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

GIMBE®

Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Evidence-Based Medicine Italian Group

in collaborazione con

Azienda Ospedaliera-Universitaria
Arcispedale S. Anna, Ferrara
Unità Operativa di Fisiopatologia Respiratoria

RIMINI

GIMBE®
Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Evidence-Based Medicine Italian Group
in collaborazione con
Azienda Ospedaliera-Universitaria
Arcispedale S. Anna, Ferrara
Unità Operativa di Fisiopatologia Respiratoria

WORKSHOP

EVIDENCE-BASED PNEUMOLOGY

9ª EDIZIONE

FERRARA

15-17 GENNAIO
29-31 GENNAIO
2007

www.gimbe.org/ebp

GIMBE®
Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Evidence-Based Medicine Italian Group
in collaborazione con
Azienda Ospedaliera-Universitaria
Arcispedale S. Anna, Ferrara
Unità Operativa di Fisiopatologia Respiratoria

WORKSHOP

CLINICAL GOVERNANCE IN PNEUMOLOGY

4ª EDIZIONE

FERRARA

22-24 GENNAIO
2007

www.gimbe.org/cgp

GIMBE®
Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Evidence-Based Medicine Italian Group
in collaborazione con
Azienda Ospedaliera-Universitaria
Arcispedale S. Anna, Ferrara
Unità Operativa di Fisiopatologia Respiratoria

WORKSHOP

CLINICAL RESEARCH IN PNEUMOLOGY

2ª EDIZIONE

FERRARA

5-7 FEBBRAIO
2007

www.gimbe.org/crp

Progetto educazionale 2007

Evidence in Pneumology

Organizzazione a cura di:
MIDIA srl Via Santa Maddalena, 1
20052 Monza MI
Tel. 0392 304 440 • Fax 0392 304 442
midia@midiaonline.it • www.midiaonline.it

Evidence-Based Pneumology
DESTINATO A: Clinici

Clinical Governance in Pneumology
DESTINATO A: Clinici con responsabilità gestionali

Clinical Research in Pneumology
DESTINATO A: Ricercatori clinici

CHEST

For specialists in: Pulmonology, Critical Care Medicine, Sleep Medicine, Thoracic Surgery, Cardiorespiratory Interactions, and related specialists

Editor in Chief: Richard S. Irwin, MD, FCCP, Worcester, MA

Associate Editors

Peter J. Barnes, DM
London, England
Christopher E. Brightling, MBBS, FCCP
Leicester, England
Nancy A. Collop, MD, FCCP
Baltimore, MD
Bruce L. Davidson, MD, MPH, FCCP
Seattle, WA
Jesse B. Hall, MD, FCCP
Chicago, IL
Nicholas S. Hill, MD, FCCP
Boston, MA
Mary Sau-Man Ip, MD, FCCP
Hong Kong, China
Surinder K. Jindal, MD, FCCP
Chandigarh, India
Robert G. Johnson, MD, FCCP
St. Louis, MO
Scott Manaker, MD, PhD, FCCP
Philadelphia, PA
Susan Murin, MD, FCCP
Sacramento, CA
Paul M. O'Byrne, MBBCh, FCCP
Hamilton, ON, Canada
Dario Olivieri, MD, FCCP
Parma, Italy
Bruce K. Rubin, MD, FCCP
Winston-Salem, NC
Marvin I. Schwarz, MD, FCCP
Denver, CO
Virend K. Somers, MD
Rochester, MN

Section Editors

Recent Advances in Chest Medicine
Jesse B. Hall, MD, FCCP, Chicago, IL
Nicholas S. Hill, MD, FCCP, Boston, MA
Translating Basic Research into Clinical Practice
Peter J. Barnes, DM, London, England
Paul M. O'Byrne, MBBCh, FCCP, Hamilton, ON, Canada
Medical Ethics
Constantine A. Manthous, MD, FCCP, Bridgeport, CT
Global Medicine
Mary Sau-Man Ip, MD, FCCP, Hong Kong, China
Surinder K. Jindal, MD, FCCP, Chandigarh, India
Topics in Practice Management
Scott Manaker, MD, PhD, FCCP, Philadelphia, PA
Contemporary Reviews in Sleep Medicine
Nancy A. Collop, MD, FCCP, Baltimore, MD
Virend K. Somers, MD, Rochester, MN
Contemporary Reviews in Critical Care Medicine
Howard L. Corwin, MD, FCCP, Lebanon, NH
Curtis N. Sessler, MD, FCCP, Richmond, VA
Chest Imaging for Clinicians
David P. Naidich, MD, FCCP, New York, NY
Suhail Raoof, MD, FCCP, Brooklyn, NY
William D. Travis, MD, FCCP, New York, NY
Pulmonary and Critical Care Pearls
John E. Heffner, MD, FCCP, Charleston, SC
Steven A. Sahn, MD, FCCP, Charleston, SC
Case Records from the University of Colorado
Marvin I. Schwarz, MD, FCCP, Denver, CO
Medical Writing Tips of the Month
J. Patrick Barron, Tokyo, Japan

International Edition Editors and Coordinators

China
NanShan Zhong, MD, FCCP, Guangzhou, China
India
Surinder K. Jindal, MD, FCCP, Chandigarh, India
Italy
Francesco de Blasio, MD, FCCP, Naples, Italy
Mexico
Leon S. Green, MD, FCCP, Mexico City, Mexico
Spain
A collaborative Editorial Board
Turkey
Gunseli Kilinç, MD, FCCP, Istanbul, Turkey

Publisher
Alvin Lever, MA, FCCP (Hon)
Executive Editor
Stephen J. Welch
Managing Editor
Jean Rice
Assistant Editor, Editor in Chief Office
Cynthia T. French, NP, MS (Worcester, MA)
Advertising and Production Manager
Patricia A. Micek
Circulation/Editorial Coordinator
Barbara J. Anderson
Editorial Coordinators
Laura Lipsey, Carla Miller
National Advertising Sales Representatives
The Walchli Tauber Group, Inc.
2225 Old Emmorton Road, Suite 201
Bel Air, MD 21015
Telephone: (443)512-8899
Fax: (443)512-8909
Gary Walchli: ext 102
Steve Tauber: ext 103

CHEST (USPS 157-860 ISSN 0012-3692) is published monthly by the American College of Chest Physicians, 3300 Dundee Rd, Northbrook, IL 60062-2348. The ACCP may be contacted by telephone: (847)498-1400; Fax: (847)498-5460; e-mail: editor@chestnet.org or through the World Wide Web home page: http://www.chestnet.org. Periodicals postage paid at Northbrook, IL and additional mailing offices.

COPYRIGHT © 2006 by the American College of Chest Physicians

POSTMASTER: Send address changes to: CHEST, 3300 Dundee Rd, Northbrook, IL 60062-2348.

ANNUAL SUBSCRIPTION RATES (Rates effective January 1, 2006.)

Personal: U.S. and Puerto Rico $150.00; Other countries $180.00.

Institution (Single): U.S. and Puerto Rico $192.00; Other countries $228.00.

Institution Plus (Institution Plus is for institutions with multiple buildings or remote users. It includes one print copy sent to the primary headquarters' location): U.S. and Puerto Rico $384.00; Other countries $456.00.

Special rates for fellows, residents, interns, nursing or respiratory therapy students, physicians-in-training: U.S. and-Puerto Rico $60.00; Other countries $84.00.

Special international air-shipment rate: Members $60.00; Nonmembers $75.00.

SINGLE COPIES (Rates effective January 1, 2006.) *CHEST:* ACCP member $16.00; nonmember $20.00. *Supplements:* ACCP member $14.00; nonmember $18.00. To order, please call (847)498-1400 or (800)343-2227.

DISCLAIMER: The statements and opinions contained in editorials and articles in this journal are solely those of the authors thereof and not of the American College of Chest Physicians, or of its officers, regents, members, and employees. The appearance of advertisements or services advertised or of their effectiveness, quality, or safety are solely those of the advertisers. The Editor-in-Chief, the American College of Chest Physicians, its officers, regents, members, and employees disclaim all responsibility for any injury to persons or property resulting from any ideas or products referred to in articles or advertisements contained in this Journal.

Editorial Board

Ellinor Ädelroth, MD, PhD, Umea, Sweden
W. Michael Alberts, MD, FCCP, Tampa, FL
Raouf Amin, MD, Cincinnati, OH
Ezra A. Amsterdam, MD, Sacramento, CA
Daniel E. Banks, MD, MS, FCCP, Shreveport, LA
J. Patrick Barron, Tokyo, Japan
Robert P. Baughman, MD, FCCP, Cincinnati, OH
Brian A. Boehlecke, MD, MSPH, FCCP, Chapel Hill, NC
Maria R. Bonsignore, MD, Palermo, Italy
Louis-Philippe Boulet, MD, Quebec City, QC, Canada
Kevin K. Brown, MD, FCCP, Denver, CO
Lee K. Brown, MD, FCCP, Albuquerque, NM
Andrew Bush, MD, London, United Kingdom
Sean M. Caples, DO, Rochester, MN
Shannon S. Carson, MD, FCCP, Chapel Hill, NC
Bartolome R. Celli, MD, FCCP, Boston, MA
Alfredo Chetta, MD, FCCP, Parma, Italy
Prashant N. Chhajed, MBBS, DNB, MD, FCCP Basel, Switzerland
Jason D. Christie, MD, MS, FCCP, Philadelphia, PA
Donald W. Cockcroft, MD, FCCP, Saskatoon SK, Canada
Gene L. Colice, MD, FCCP, Washington, DC
Howard L. Corwin, MD, FCCP, Lebanon, NH
Gregory P. Cosgrove, MD, FCCP, Denver, CO
William G. Cotts, MD, Chicago, IL
Robert J. O. Davies, DM, Oxford, United Kingdom
Ivor S. Douglas, MD, FCCP, Denver, CO
Roland M. du Bois, MD, MA, FCCP, London, United Kingdom
C. Gregory Elliott, MD, FCCP, Salt Lake City, UT
Paul L. Enright, MD, Tucson, AZ
Armin Ernst, MD, FCCP, Boston, MA
Kevin R. Flaherty, MD, MS, Ann Arbor, MI
Kenneth E. Fletcher, PhD, Worcester, MA
Antonio Foresi, MD, Sesto San Giovanni, Italy
Barry A. Franklin, PhD, Royal Oaks, MI
Apoor S. Gami, MD, FCCP, Rochester, MN
Samuel Z. Goldhaber, MD, FCCP, Boston, MA
Roger S. Goldstein, MD, FCCP, Toronto, ON, Canada
James R. Gossage, MD, FCCP, Augusta, GA
Ronald F. Grossman, MD, FCCP, Mississauga, ON, Canada
Gordon H. Guyatt, MD, FCCP, Hamilton, ON, Canada
Ann C. Halbower, MD, Baltimore, MD
Timothy W. Harrison, MD, Nottingham, United Kingdom
Paul M. Hassoun, MD, FCCP, Baltimore, MD
Stephen O. Heard, MD, FCCP, Worcester, MA
John E. Heffner, MD, FCCP, Charleston, SC
Hitoshi Hirose, MD, PhD, FCCP, Philadelphia, PA
Jack Hirsh, MD, FCCP, Hamilton, ON, Canada
Leslie A. Hoffman, PhD, RN, Pittsburgh, PA
Steven M. Hollenberg, MD, FCCP, Camden, NJ
Rolf D. Hubmayr, MD, FCCP, Rochester, MN
Ferdinando Iellamo, MD, Rome, Italy
James R. Jett, MD, FCCP, Rochester, MN
Paul W. Jones, PhD, London, United Kingdom
Jyotsna M. Joshi, MD, Mumbai, India
Marc A. Judson, MD, FCCP, Charleston, SC
Eitan Kerem, MD, Jerusalem, Israel
Dong Soon Kim, MD, Seoul, Korea
Hardy Kornfeld, MD, FCCP, Worcester, MA
Kevin L. Kovitz, MD, MBA, FCCP, New Orleans, LA
John P. Kress, MD, FCCP, Chicago, IL
Mark Larché, PhD, London, United Kingdom
Teofilo L. Lee-Chiong, MD, FCCP, Denver, CO
Stephanie M. Levine, MD, FCCP, San Antonio, TX
Craig M. Lilly, MD, FCCP, Worcester, MA
Carlos M. Luna, MD, FCCP, Buenos Aires, Argentina
Neil R. MacIntyre, MD, FCCP, Durham, NC
J. Mark Madison, MD, FCCP, Worcester, MA
Atul Malhotra, MD, FCCP, Boston, MA
David M. Mannino, MD, FCCP, Lexington, KY
Constantine A. Manthous, MD, FCCP, Bridgeport, CT
Carole L. Marcus, MBBCh, FCCP, Philadelphia, PA
Vallerie V. McLaughlin, MD, FCCP, Ann Arbor, MI
Atul C. Mehta, MBBS, FCCP, Cleveland, OH
Lawrence C. Mohr, MD, FCCP, Charleston, SC
Nicholas W. Morrell, MD, Cambridge, United Kingdom
David P. Naidich, MD, FCCP, New York, NY
Parameswaran Nair, MD, PhD, Hamilton, ON, Canada
Krzysztof Narkiewicz, MD, PhD, Gdansk, Poland
Michael S. Niederman, MD, FCCP, Mineola, NY
Imre Noth, MD, FCCP, Chicago, IL
Patrick T. O'Gara, MD, Boston, MA
Harold I. Palevsky, MD, FCCP, Philadelphia, PA
Scott M. Palmer, MD, MHS, FCCP, Durham, NC
Polly E. Parsons, MD, FCCP, Burlington, VT
Alan L. Plummer, MD, FCCP, Atlanta, GA
Naresh M. Punjabi, MD, PhD, FCCP, Baltimore, MD
Suhail Raoof, MD, FCCP, Brooklyn, NY
Stephen I. Rennard, MD, FCCP, Omaha, NE
M. Patricia Rivera, MD, FCCP, Chapel Hill, NC
Jesse Roman, MD, FCCP, Atlanta, GA
Mark J. Rosen, MD, FCCP, New York, NY
John C. Ruckdeschel, MD, FCCP, Detroit, MI
Jay H. Ryu, MD, FCCP, Rochester, MN
Steven A. Sahn, MD, FCCP, Charleston, SC
Mark H. Sanders, MD, FCCP, Pittsburgh, PA
Gregory A. Schmidt, MD, FCCP, Iowa City, IA
Curtis N. Sessler, MD, FCCP, Richmond, VA
Surendra K. Sharma, MD, PhD, FCCP New Delhi, India
Jay S. Steingrub, MD, FCCP, Springfield, MA
Robert A. Stockley, MD, DSc, Birmingham, United Kingdom
Mary E. Strek, MD, Chicago, IL
Harold M. Szerlip, MD, FCCP, Augusta, GA
Victor Tapson, MD, FCCP, Raleigh, NC
Antoni Torres, MD, FCCP, Barcelona, Spain
William D. Travis, MD, FCCP, New York, NY
Donald P. Tashkin, MD, FCCP, Los Angeles, CA
Philippe van de Borne, MD, PhD, Brussels, Belgium
Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCP Brussels, Belgium
V. K. Vijayan, MD, FCCP, Delhi, India
Emiel F. M. Wouters, MD, FCCP Maastricht, Netherlands
Kwok Yung Yuen, MD, Hong Kong, China
Dani S. Zander, MD, Houston, TX
Joseph B. Zwischenberger, MD, FCCP, Galveston, TX

Future Sites for CHEST

CHEST—Annual International Scientific Assembly and the Clinical World Congress on Diseases of the Chest

CHEST 2007 Chicago, IL - October 20-25, 2007
CHEST 2008 Philadelphia, PA - October 25-30, 2008
CHEST 2009 San Diego, CA - October 31 - November 5, 2009

MIR
SPIROMETRIA
OSSIMETRIA
TELEMEDICINA

Le grandi novità 2006

Minispir
Spirometro collegato al PC via USB

Spirobank II
Spirometro con opzione ossimetro, 6000 spirometrie o 1000 ore di ossimetria in memoria, test del cammino e analisi delle desaturazioni nelle apnee notturne
Connessione USB, RS-232 e Bluetooth

Spirolab II
Spirometro diagnostico con display a colori e stampante termica con memoria per 1500 spirometrie

Spirobank G
Spirometro multifunzione con display grafico

Spirodoc
Spirometro con opzione ossimetro ideale per lo screening

Spirotel
Telespirometro e Teleossimetro in un solo prodotto
Dati visualizzati dal medico via Internet

WinspiroPRO
Software semplice e intuitivo che trasforma gli spirometri MIR in strumenti clinici on-line con funzioni avanzate di spirometria ed ossimetria

WinspiroPRO è in dotazione ai modelli Minispir, Spirobank II, Spirolab II, Spirobank G

MIR - Medical International Research
Via del Maggiolino, 125 - 00155 Roma - Italy - tel 06.22754777 - fax 06.22754785
www.spirometry.com - email: mir@spirometry.com

www.spirometry.com

CHEST

Edizione Italiana

www.chest.it

Coordinatore editoriale: Francesco de Blasio
Unità Funzionale di Riabilitazione Respiratoria, Casa di Cura "Clinic Center", Napoli
Regent ACCP Capitolo Italiano

Direttore responsabile: Antonio Schiavulli

Board editoriale

Vincenzo Bellia
Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Ospedale "V. Cervello", Palermo
Governor ACCP Capitolo Italiano

Alfredo Chetta
Sezione di Clinica Pneumologica
del Dipartimento di Scienze Cliniche
Università degli Studi, Parma
Governor ACCP Capitolo Italiano

Giuseppe U. Di Maria
Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Ospedale Ascoli Tomaselli, Catania
Past Regent ACCP Capitolo Italiano

Antonio Foresi
Servizio di Fisiopatologia Respiratoria
Presidio Ospedaliero, Sesto San Giovanni
Governor ACCP Capitolo Italiano

Claudio Micheletto
UOC di Pneumologia
Ospedale Orlandi, Bussolengo (VR)
Governor ACCP Capitolo Italiano

Dario Olivieri
Istituto di Clinica dell'Apparato Respiratorio
Università degli Studi, Parma
Past Regent ACCP Capitolo Italiano

Antonio Palla
Sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Dipartimento Cardio Toracico
Università degli Studi, Pisa
Governor ACCP Capitolo Italiano

Mario Polverino
Divisione di Fisiopatologia Respiratoria
Centro Regionale ad Alta Specializzazione
Cava de'Tirreni (SA); Dipartimento delle
Discipline Mediche ASL Salerno 1, Salerno
Governor ACCP Capitolo Italiano

Onofrio Resta
Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Università degli Studi, Bari
Governor ACCP Capitolo Italiano

Lucia Spicuzza
Dipartimento di Medicina Interna e Medicina
Sezione Malattie Respiratorie
Università di Catania
Governor ACCP Capitolo Italiano

Federico Venuta
Cattedra di Chirurgia Toracica
Università "La Sapienza", Roma
Governor ACCP Capitolo Italiano

Redazione scientifica

Hanno collaborato alla traduzione degli articoli presenti in questo numero:

Marco Anile (p 44)
Università degli Studi "La Sapienza"
Dipartimento "Paride Stefanini"
Cattedra di Chirurgia Toracica, Roma

Giacomo Bellani (p 38)
Università degli Studi Bicocca, Milano

Vincenzo Bellia (p 61)
Ospedale "V. Cervello", Palermo

Gianpaolo Cavigioli (p 5)
Servizio di Pneumologia e Fisiopatologia
Respiratoria, Azienda Ospedaliera
"Ospedale Civile" di Vimercate
Presidio Ospedaliero di Sesto San Giovanni

Silvano Dragonieri (p 31)
Università degli Studi, Bari

Claudio Micheletto (p 12)
Ospedale Orlandi, Bussolengo (VR)

Stefano Picciolo (p 64)
Policlinico Universitario, Messina

Francesca Polverino (p 52)
ASL SA 1, Fisiopatologia Respiratoria,
Cava de'Tirreni (SA)

Carmine Ribas (p 19)
Dipartimento Cardio-Toracico
U.O. Fisiopatologia Respiratoria Universitaria
Ospedale di Cisanello, Pisa

Lucia Spicuzza (p 25)
Università degli Studi, Catania

Olga Torre (p 56)
Ospedale Rasori, Parma

CHEST *Edizione Italiana*

Periodico trimestrale
Reg. Tribunale di Monza
n° 1566 del 2 gennaio 2002
Segreteria di Redazione
Elena Narcisi
Redazione
Manuela Polimeni, Samanta Berardinetti
Impaginazione
MidiaDesign
CTP e stampa
Artestampa sas
Galliate Lombardo (VA)

Pubblicità e Marketing
MIDIA srl
Edizione
Midia srl
Via Santa Maddalena, 1
20052 Monza (MI)
Tel. 039 2304440
Fax 039 2304442
midia@midiaonline.it
www.midiaonline.it

Questo periodico viene spedito
in abbonamento postale
Prezzo copia € 9,00
Abbonamento a 4 numeri € 36,00
da versare sul c/c postale n° 34827204
intestato a Midia srl, Via Santa Maddalena 1
20052 Monza (MI)

Copyright © 2006
American College of Chest Physicians
Copyright © 2006 per l'Edizione Italiana
MIDIA srl

La rivista CHEST Edizione Italiana è spedita in abbonamento postale. L'indirizzo in nostro possesso verrà utilizzato per l'invio di questa e di altre pubblicazioni. Ai sensi ed in conformità con l'art. 10 Legge 31 dicembre 1996, n. 675, MIDIA informa che i dati inseriti nell'indirizzario della rivista CHEST Edizione Italiana e quelli ricevuti via fax o lettera di aggiornamento verranno archiviati nel pieno rispetto delle normative vigenti e saranno utilizzati a fini scientifici. È nel diritto del ricevente richiedere la cessazione dell'invio della rivista e/o l'aggiornamento dei dati in nostro possesso.

Chest Edizione Italiana è stata prodotta col permesso dell'American College of Chest Physicians. Prodotti o servizi pubblicizzati nel presente numero non sottostanno all'approvazione della United States Food and Drug Administration, né tanto meno sono riconosciuti, noti, approvati, usati o altrimenti accettati dall'American College of Chest Physicians. MIDIA si assume piena responsabilità per prodotti e servizi pubblicizzati nel presente numero e solleva l'ACCP da eventuali azioni da essi derivanti.

The American College of Chest Physicians played no role in the translation of these articles from English into the Italian language, and cannot be held responsible for any errors, omissions, or other possible defects in the translation of the article.
L'American College of Chest Physicians declina ogni responsabilità per la traduzione degli articoli, dall'inglese all'italiano, e per eventuali errori, omissioni o refusi presenti nella traduzione degli articoli.

VIVISOL
SOLGROUP

La via della ventilazione

Apnee ostruttive del sonno (OSAS)

Insufficienze Respiratorie Croniche (BPCO, malattie neuromuscolari, cifoscoliosi, esiti di TBC)

Ventilazione non invasiva			Ventilazione invasiva
C-Pap	**Autocpap**	**BiLevel S / ST**	**PSV / Volumetrico**
Somnotron	Somnosmart 2	Somnovent	Serena / Integra	Ultra

Questo schema si propone di dare un suggerimento sul tipo di apparecchio da usare in base al tipo e alla gravità della patologia, senza per questo fornire una indicazione clinica precisa.

VIVISOL
Home Care Services

VIVISOL Srl Headquarters Via G. Borgazzi, 27 I-20052 MONZA (MI) Tel. 039-2396359 Fax 039-2396392
internet: http//www.vivisol.com

CHEST

Indice

CHEST Edizione Italiana | ANNO VIII | NUMERO 4 | OTTOBRE-DICEMBRE 2006

EDITORIALE

L'ACCP e il Capitolo Italiano **1**
Francesco de Blasio

I corticosteroidi inalatori in rapporto alla mortalità globale e cardiovascolare nella BPCO **2**
Antonio Foresi; Giampaolo Cavigioli
>> Vedi articolo, pagina 5

ARTICOLI ORIGINALI

BPCO

Corticosteroidi inalatori e mortalità nella BPCO **5**
Christine Macie; Kate Wooldrage; Jure Manfreda; Nicholas R. Anthonisen
>> Vedi editoriale, pagina 2

Uso degli steroidi inalatori e rischio di fratture **12**
Richard Hubbard; Anne Tattersfield; Chris Smith; Joe West; Liam Smeeth; Astrid Fletcher

CANCRO DEL POLMONE

Alterazioni evidenziate alla radiografia del torace in soggetti inseriti in una indagine di screening per cancro **19**
Paul F. Pinsky; Matthew Freedman; Paul Kvale; Martin Oken; Neal Caporaso; John Gohagan

MEDICINA DEL SONNO

Effetto del trattamento con CPAP nasale sulla risposta ventilatoria ipossica ed ipercapnica nei pazienti con apnea ostruttiva del sonno **25**
Lucia Spicuzza; Luciano Bernardi; Rossella Balsamo; Nicola Ciancio; Riccardo Polosa; Giuseppe Di Maria

OBESITÀ

Gli effetti dell'indice di massa corporea sui volumi polmonari **31**
Richard L. Jones; Mary-Magdalene U. Nzekwu

CRITICAL CARE

L'ipotensione in Pronto Soccorso è un predittore di morte improvvisa inattesa intraospedaliera: Uno studio prospettico di coorte **38**
Alan E. Jones; Vasilios Yiannibas; Charles Johnson; Jeffrey A. Kline

PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA

Evidenza di innervazione a livello delle aderenze pleuriche indotte da talcaggio **44**
Juan F. Montes; José García-Valero; Jaume Ferrer

SPECIAL FEATURE

Apnea del sonno e operatori di motoveicoli commerciali: Documento della Joint Task Force dell'American College of Chest Physician, dell'American College of Occupational and Environmental Medicine e della National Sleep Foundation **52**
Natalie Hartenbaum; Nancy Collop; Ilene M. Rosen; Barbara Phillips; Charles F. P. George; James A. Rowley; Neil Freedman; Terri E. Weaver; Indira Gurubhagavatula; Kingman Strohl; Howard M. Leaman; Gary L. Moffitt

COMMENTO CLINICO

IPERTENSIONE POLMONARE

L'attuale trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare: È ora di definire nuovamente il successo **56**
Stuart Rich

TOPICS IN PRACTICE MANAGEMENT

L'attività di consulenza per la cessazione del fumo: Una prospettiva di gestione nella pratica **61**
Carol Pohlig

POSTGRADUATE EDUCATION CORNER

PULMONARY AND CRITICAL CARE PEARLS

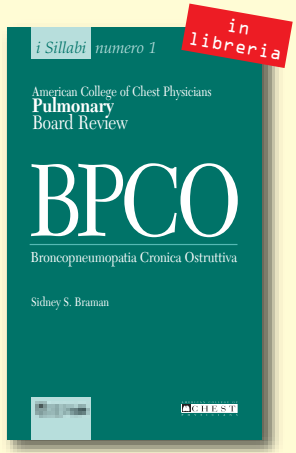
Una donna di 48 anni con noduli polmonari multipli e una massa ventricolare destra **64**
Kelsey Gray; Edward D. Chan; Julia Alvarado

ABSTRACT ARTICOLI ITALIANI **68**

CORRISPONDENZA **69**

Collana

i Sillabi



prossime uscite

Direttamente a casa tua.

Telefona al numero verde Numero Verde 800-601715

Midia srl - Tel. 039 2304440 - Fax 039 2304442 - midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

Per la salute e la sicurezza dei Pazienti. Abbiamo cura, sempre.

Siamo costantemente impegnati a fornire alla Sanità Pubblica ed a quella Privata soluzioni innovative ed efficaci, sia in ospedale che al domicilio dei Pazienti. Abbiamo sviluppato una gamma completa di gas farmaceutici, apparecchiature elettromedicali e servizi ad alto valore aggiunto che consentono l'applicazione di terapie respiratorie sempre più moderne e sicure.

Vogliamo essere i vostri partner per aiutarvi a raggiungere un adeguato livello di consapevolezza e sicurezza nella prescrizione e nell'utilizzo dei gas farmaceutici.

Una Missione, sempre al servizio della Sanità.

Numero Verde
800 010 033
Linde Medical Hub

www.lindemedicale.it

Linde Medicale
Abbiamo cura, sempre

CHEST

Editoriali

CHEST Edizione Italiana | ANNO VIII | NUMERO 4 | OTTOBRE-DICEMBRE 2006

L'ACCP e il Capitolo Italiano

Dal 1° novembre del 2006, ho il grande onore di ricoprire la carica di International Regent del Capitolo Italiano dell'American College of Chest Physicians (ACCP), associazione internazionale che, con i suoi 72 anni di storia e gli oltre 17.000 iscritti distribuiti in quasi 100 Paesi nel Mondo, è la più antica e rinomata Società scientifica che si occupa di patologia toracica.

I circa 2.500 soci internazionali dell'ACCP sono riuniti in Capitoli Nazionali. Il Capitolo Italiano è il più importante d'Europa, (secondo al Mondo solo al Giappone) sia come numero (i soci italiani sono oltre 200) che, principalmente, per l'attività dei suoi membri. Esso organizza periodicamente riunioni scientifiche su temi di patologia cardio-respiratoria nel corso delle quali ha luogo un fruttuoso scambio di conoscenze scientifiche. Il Capitolo Italiano è stato costituito oltre 50 anni fa (nel 1950) per opera del Prof. Attilio Omodei Zorini di Roma ed Antonio Blasi di Napoli, allievi della Grande Scuola Pneumo-Tisiologica Italiana, che faceva capo a Maestri come Carlo Forlanini e Vincenzo Monaldi.

Grandi nomi della Medicina Italiana hanno ricoperto, prima di me, questo prestigioso incarico: i professori Antonio, Blasi (1978-1985) e Mario Condorelli (1985-1993) dell'Università di Napoli, Dario Olivieri (1993-2000) dell'Università di Parma e, da ultimo, Giuseppe Di Maria (2000-2006) dell'Università di Catania. È facilmente comprensibile, quindi, il mio stato d'animo nell'assumere questo impegno.

Fondata nel 1934, tra i suoi soci vede annoverati specialisti pneumologi, cardiologi, chirurghi toracici, cardio-chirurghi, anestesisti, intensivisti, pediatri, allergologi, terapisti della riabilitazione e tecnici di fisiopatologia respiratoria. Il giornale ufficiale dell'associazione è CHEST, prestigiosa rivista clinica di patologia toracica che ha raggiunto la terza posizione nella classifica delle riviste scientifiche con il più alto *"impact factor"*, ovvero, che sono maggiormente lette e citate nelle bibliografie internazionali. La diffusione della rivista in Italia è curata, dall'anno 2000, da Midia Edizioni del Dr. Antonio Schiavulli, cui va il grande merito di averle dato una grande rilevanza ed averne promosso una capillare distribuzione ad oltre 6.000 medici italiani.

Negli ultimi sei anni, ho lavorato per il College come membro di diverse commissioni ma, principalmente, in qualità di Segretario Nazionale, ed ho avuto il privilegio di conoscere e presentare personalmente la maggioranza dei medici attualmente affiliati all'ACCP. Ancora grazie alla collaborazione con Midia Edizioni, ed all'impegno del nuovo Segretario Nazionale Dr. Stefano Picciolo di Messina, recentemente è stato inaugurato il sito del Capitolo Italiano ACCP (www.chest.it), la cui navigazione vi permetterà agevolmente di scoprire quanti e quali colleghi oggi ne facciano parte.

Prendo il testimone dall'amico Giuseppe Di Maria, docente di Malattie dell'Apparato Respiratorio dell'Università di Catania, sotto la cui *"reggenza"* il Capitolo Italiano è ulteriormente cresciuto, superando per la prima volta il "muro" dei 200 iscritti. A lui il ringraziamento sincero per avermi spronato in questi sei anni di lavoro comune, e per aver proposto per primo il mio nome per la sua successione.

In questo gravoso ma gratificante incarico triennale (2006/2009), sarò affiancato da illustri colleghi che ricopriranno l'incarico di International Governor: Vincenzo Bellia dell'Università di Palermo, Alfredo Chetta dell'Università di Parma, Antonio Foresi dell'Ospedale di Sesto San Giovanni (MI), Claudio Micheletto dell'Ospedale di Bussolengo (VR), Antonio Palla dell'Università di Pisa, Mario Polverino, dell'Ospedale di Cava dè Tirreni (SA), Onofrio Resta dell'Università di Bari, Lucia Spicuzza dell'Università di Catania e Federico Venuta dell'Università di Roma *"La Sapienza"*.

Infine, consentitemi un ultimo e duplice ringraziamento: alla dirigenza della Casa di Cura Clinic Center S.p.A. che mi concesso di lavorare in piena libertà permettendomi le continue "scorribande" internazionali che il mio ruolo ha comportato; alla

mia famiglia (e a mia moglie Rossana in particolare) che non mi ha mai fatto mancare il suo appoggio affettuoso, anche se per necessità ho dovuto sottrarre parte del mio tempo a lei ed alle nostre figlie.

Francesco de Blasio, MD, FCCP
Regent ACCP Capitolo Italiano
Napoli

Il Dr. Francesco de Blasio è Responsabile dell'Unità Funzionale di Riabilitazione Respiratoria, Casa di Cura "Clinic Center SpA", Napoli; ed è membro, in qualità di Coordinatore Editoriale di CHEST Edizione Italiana, del gruppo "International Edition Editors and Coordinators".
La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).
Corrispondenza: Francesco de Blasio, MD, FCCP, Unità Funzionale di Riabilitazione Respiratoria, Casa di Cura "Clinic Centre SpA", Via Cintia Parco San Paolo, 80126 Napoli; e-mail: fdeblasio@qubisoft.it

I corticosteroidi inalatori in rapporto alla mortalità globale e cardiovascolare nella BPCO

La BPCO, ogni anno, causa nel mondo la morte di circa 3.000.000 di persone e negli ultimi 40 anni è stata, nel mondo occidentale, la malattia che ha presentato l'incremento di mortalità annuale più rilevante; inoltre, in base alle stime più ottimistiche, l'incidenza della mortalità per BPCO, aumenterà nei prossimi 15 anni di circa il 50%.[1] Si aggiunga a questi dati, che fino ad oggi le sole terapie efficaci nell'allungare, in modo significativo, la sopravvivenza dei pazienti affetti da BPCO si sono dimostrate: l'abolizione del fumo di sigaretta e l'ossigenoterapia a lungo termine nell'insufficienza respiratoria cronica.[2]

È ormai assodato che nella BPCO oltre all'infiammazione delle vie aeree sia presente anche una componente flogistica sistemica e che tale componente diventi sempre più importante con il peggiorare della malattia di base, determinando a sua volta un peggioramento dello stato di salute dei pazienti per un aumento nel numero di riacutizzazioni, sia peggiorando la qualità di vita dei pazienti sia accelerando il decadimento della funzionalità respiratoria,[3] con una riduzione della tolleranza all'esercizio e della capacità di affrontare le necessità della vita quotidiana.[4] Tale consapevolezza ha alimentato l'ipotesi che una terapia antinfiammatoria, quale quella con gli steroidi inalatori (CSI) potesse migliorare lo stato di salute e la sopravvivenza di questi pazienti.

Tuttavia, il ruolo dei CSI nella BPCO appare ancora controverso. Inizialmente si riteneva che i CSI non avessero alcuna influenza sulla flogosi bronchiale della BPCO; tuttavia, questa visione pessimistica è stata smentita dai dati degli studi più recenti da cui risulta che i CSI riducono la presenza dei mediatori infiammatori sia nell'escreato[5] che nel liquido del lavaggio bronco-alveolare[6] ricavati da soggetti con BPCO, rafforzando la consapevolezza che tali farmaci possano ridurre effettivamente la flogosi bronchiale nella BPCO. Inoltre, i dati sperimentali sembrano evidenziare che i CSI, nei pazienti affetti da BPCO stabile, possano ridurre anche la flogosi sistemica;[4,7] ciò assume notevole importanza clinica poiché la flogosi sistemica si accompagna ad un aumento degli eventi cardiaci acuti fatali, tipo sia ischemico sia elettrico, che rappresentano la seconda causa di morte nei pazienti con BPCO di grado lieve-moderato.[8] Tuttavia, ad oggi, solo pochi studi hanno valutato l'influenza dei CSI sulla mortalità cardiovascolare dei soggetti con BPCO.

Macie e coll.,[9] basandosi su un ampio database sanitario, hanno condotto uno studio farmaco-epidemologico prendendo in considerazione un campione di popolazione alquanto numeroso, ed hanno riscontrato che la somministrazione di CSI nel periodo successivo alla dimissione ospedaliera determinava, nei pazienti con più di 65 anni, una riduzione della mortalità globale pari al 25%, mentre nei soggetti con meno di 65 anni la riduzione della mortalità era addirittura del 53%. Analizzando la mortalità per causa specifica, è risultato che i CSI determinavano una riduzione della mortalità da cause cardio-vascolari pari al 32%, in misura addirittura superiore di quanto non accadesse per la mortalità da BPCO, ridotta di solo il 13%.[9] Questi risultati confermano che i CSI riducono la mortalità nei soggetti con BPCO.[10]

Bisogna comunque considerare che l'analisi di un database non è direttamente equiparabile ad uno studio randomizzato controllato, risultando più elevata la probabilità di errori; inoltre, nello studio di Macie la diagnosi di certezza e la classificazione di gravità della BPCO non erano stabilite in base alle prove funzionali respiratorie.

Per quanto i risultati dello studio di Macie non si possano considerare assoluti e definitivi, essi sono tuttavia paragonabili ai dati di studi precedenti. Huiart e coll. hanno evidenziato una riduzione del 32% del rischio di infarto miocardico in pazienti

BPCO trattati con CSI rispetto ai non trattati;[11] in uno studio di Löfdall,[12] i soggetti trattati con CSI mostravano una riduzione del 40% del rischio di eventi cardiovascolari in confronto ai non trattati. Mentre in uno studio di Sin e coll. la mortalità globale in soggetti con BPCO ed in terapia con CSI era ridotta del 27% rispetto ai soggetti che assumevano il placebo.[10] L'insieme di questi dati supporta ulteriormente l'ipotesi che la terapia con CSI sia in grado di ridurre la mortalità globale, e soprattutto quella cardiovascolare, nei pazienti con BPCO. L'azione antinfiammatoria dei CSI sembrerebbe perciò superare i confini dell'apparato respiratorio e riguardare l'intero organismo.

Tuttavia, allo stato attuale appaiono indispensabili altri studi clinici randomizzati per meglio comprendere attraverso quali meccanismi i CSI possano esercitare un'azione sistemica influenzando la mortalità cardiovascolare.

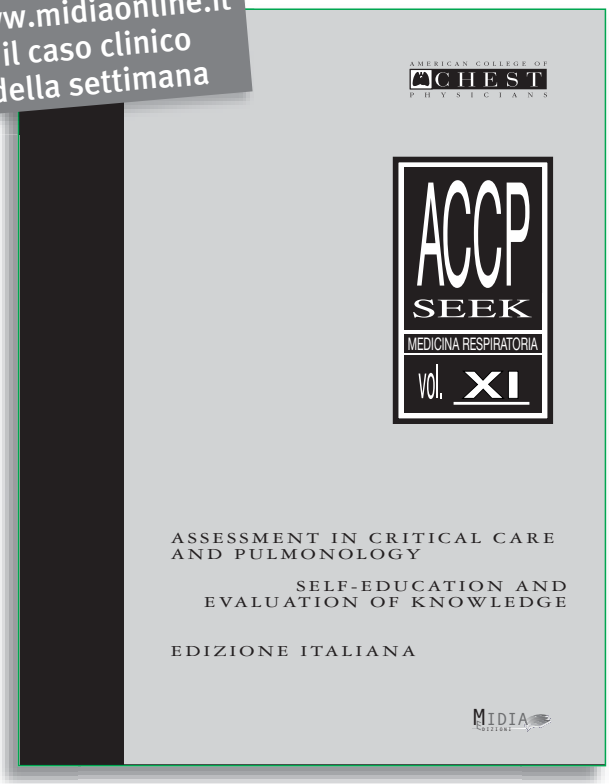
Antonio Foresi, MD, FCCP
Giampaolo Cavigioli, MD
Sesto San Giovanni, Milano

Il Dr. Antonio Foresi è Responsabile del Servizio di Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria, Azienda Ospedaliera "Ospedale Civile" di Vimercate, Presidio Ospedaliero di Sesto San Giovanni; ed è membro dell'Editorial Board di CHEST USA.
Il Dr. Giampaolo Cavigioli lavora presso il Servizio di Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria, Azienda Ospedaliera "Ospedale Civile" di Vimercate, Presidio Ospedaliero di Sesto San Giovanni.
La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).
Corrispondenza: Dr. Foresi, Servizio di Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria, Azienda Ospedaliera "Ospedale Civile" di Vimercate, Presidio Ospedaliero di Sesto San Giovanni, Viale Matteotti 83, 20099 Sesto San Giovanni; e-mail: antonio.foresi@aovimercate.org

BIBLIOGRAFIA

1 Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projects. Eur Respir J 2006; 27:397–412
2 Sin DD, McAlister FA, Man SF, et al. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease. JAMA 2003; 290:2301–2312
3 Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. Chest 2005; 128:1995–2004
4 Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers, and nonsmokers. Thorax 2006; 61:23–28
5 Gan WQ, Man SFP, Sin DD. Effects of inhaled corticosteroids on sputum cell counts in stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and a meta-analysis. BMC Pulm Med 2005; 5:3
6 Ozol D, Aysan T, Solak ZA, et al. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients. Respir Med 2005; 99:1494–1500
7 Sin DD, Lacy P, York E, et al. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 760–765
8 Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, et al. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:333–339
9 Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in COPD. Chest 2006; 130:640–646
10 Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60:992–997
11 Huiart L, Ernst P, Ranouil X, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. Eur Respir J 2005; 25:634–639
12 Löfdahl CG, Postma D, Pride N, et al. Does inhaled budesonide protect against cardio-ischemic events in mild-moderate COPD: a post-hoc evaluation of the EUROSCOP study [abstract]. Eur Respir J Suppl 2005; 26:2333

www.midiaonline.it
il caso clinico
della settimana



ACCP-SEEK
Edizione Italiana

Programma di aggiornamento e autovalutazione in Medicina Respiratoria

MIDIA
EDIZIONI

Midia srl - Tel. 039 2304440 - Fax 039 2304442
midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

Direttamente a casa tua.

Telefona al numero verde Numero Verde **800-601715**

€ 140,00

Disponibile nelle migliori librerie scientifiche

ACCP-SEEK è un programma di auto-apprendimento in Medicina Respiratoria. Il volume è suddiviso in due sezioni: la prima presenta 200 domande a risposta multipla ideate per verificare le capacità di memoria, interpretazione e soluzione dei problemi. Gran parte delle domande si basano su casi clinici e trattano l'anamnesi del paziente, le analisi di laboratorio e/o le immagini diagnostiche. La seconda parte contiene le soluzioni che in modo esauriente e completo spiegano l'argomento e motivano le risposte giuste e sbagliate.
ACCP-SEEK è uno strumento indispensabile allo specializzando per la preparazione degli esami e al medico per l'aggiornamento e l'approfondimento di conoscenze e argomenti specifici. Questo volume viene utilizzato negli Stati Uniti per l'assegnazione di crediti formativi ECM.

AMERICAN COLLEGE OF
CHEST
PHYSICIANS

Corticosteroidi inalatori e mortalità nella BPCO*

Christine Macie, MD; Kate Wooldrage, BSc; Jure Manfreda, MD; Nicholas R. Anthonisen, MD, PhD

Obiettivi dello studio: **Valutare l'influenza dei corticosteroidi inalatori (CSI) sulla mortalità nei pazienti affetti da BPCO, che è ancor oggi una questione aperta.**
Fonte dei dati: **La Sanità della Provincia di Manitoba è dotata di un ampio database di ricerca che include le informazioni farmaceutiche.**
Disegno dello studio e popolazione: **In una coorte di soggetti, abbiamo esaminato la mortalità tra i 90 ed i 365 giorni successivi alla dimissione dal ricovero ospedaliero causato dalla BPCO, confrontando quei soggetti che avevano ricevuto steroidi inalatori entro i 90 giorni dalla dimissione ospedaliera con i soggetti che non ne avevano ricevuti. Sono stati usati i modelli del rischio proporzionale di Cox con le correzioni per l'assunzione di altri farmaci respiratori, la comorbilità ed il numero di visite mediche prima e dopo la dimissione dall'ospedale. Inoltre, abbiamo confrontato la mortalità rispettivamente nei pazienti che avevano ricevuto gli steroidi inalatori con coloro che avevano ricevuto altri farmaci respiratori, ma non gli steroidi inalatori, e con coloro che non avevano ricevuto nessuna terapia. Usando l'analisi "nested" caso – controllo, abbiamo valutato il momento temporale della prescrizione degli steroidi inalatori in relazione agli eventi mortali.**
Risultati: **Nella popolazione con età > 65 anni, l'uso degli steroidi inalatori era associato ad una riduzione del 25% della mortalità fra i 90 e 365 giorni dopo la dimissione dall'ospedale, mentre la mortalità risultava aumentata con l'uso del broncodilatatore, il numero di visite mediche, l'età e le comorbilità. Inoltre, l'esclusione dei soggetti che avevano avuto una diagnosi di asma o avevano ricevuto gli steroidi inalatori prima dell'ospedalizzazione non cambiava il risultato. Nella popolazione con età tra i 35 e 64 anni gli steroidi inalatori risultavano associati con una riduzione ancora più grande della mortalità. I soggetti che avevano ricevuto solo i broncodilatatori ma nessuno steroide hanno evidenziato una mortalità superiore rispetto a chi non aveva ricevuto broncodilatatori od aveva ricevuto sia i broncodilatatori che gli steroidi inalatori. La riduzione della mortalità globale era dovuta in gran parte alla diminuzione delle morti per problemi cardiovascolari. L'assunzione degli steroidi inalatori entro i 30 giorni della morte risultava protettiva, ma questo non si verificava per intervalli di tempo più lunghi.**
Conclusioni: **La terapia con CSI ha ridotto la mortalità nei pazienti affetti da BPCO; l'effetto era particolarmente rilevante per la mortalità cardiovascolare ed era di breve durata in quanto dipendeva dall'assunzione recente.**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 4:5-11)

Parole chiave: mortalità cardiovascolare; BPCO; analisi del database; mortalità

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; HR = rapporto di rischio; ICD-9 = classificazione internazionale delle malattie, nona revisione; CSI = corticosteroide inalatorio; OR = rapporto di probabilità

Numerosi studi hanno valutato il decorso clinico di pazienti affetti da BPCO ai quali erano stati prescritti corticosteroidi inalatori (CSI).[1-6] In quattro studi,[1-3,6] i CSI erano stati prescritti nei 90 giorni successivi alla dimissione da un ricovero ospedaliero dovuto alla riacutizzazione della BPCO; tale intervallo temporale rappresenta un periodo di relativa instabilità clinica, in cui la probabilità sia di un nuovo ricovero ospedaliero sia di morte risultano entrambe elevate, e si suppone che la terapia con CSI sia stata somministrata ai pazienti ad alto rischio. In tale tipologia di pazienti con età superiore ai 65 anni trattati con CSI, il rischio di morte risultava ridotto del 21% durante 1 anno in un fol-

low-up condotto in Ontario[1,7] e del 25% in un follow-up di 3 anni condotto in Alberta.[2] Nel Regno Unito, il rischio di morte non ponderato risultava ridotto del 30% nei pazienti affetti da BPCO con più di 50 anni.[3] Invece, nessuna riduzione nel tasso di mortalità ad un anno è stata riscontrata nei pazienti di età superiore ai 55 anni nello Saskatchewan.[6] Nel Regno Unito la mortalità globale, nell'arco temporale di 3 anni, risultava ridotta nei pazienti con più di 50 anni che avevano ricevuto almeno tre prescrizioni di fluticasone durante i primi 6 mesi successivi alla dimissione.[4] Un tal beneficio non è stato riscontrato nello studio degli Stati Uniti[5] e nello studio dello Saskatchewan[6] usando sia un'analisi intention-to-treat sia un'analisi temporale. Il nostro obiettivo è determinare l'influenza dei CSI sia sulla mortalità totale sia su quella causa-specifica in un gruppo di pazienti affetti da BPCO usando il database sanitario per la ricerca della provincia di Manitoba.

Materiali e metodi

Database

La provincia di Manitoba fornisce un'assicurazione universale sanitaria per tutti i suoi cittadini residenti (circa 1,1 milioni). Per scopi di ricerca, il Manitoba Population Health Research Repository integra in forma anonima le registrazioni di tutti i contatti intercorsi tra medici e pazienti sia ricoverati sia non ricoverati, le statistiche vitali (per data e causa della morte) e la registrazione della prescrizione di farmaci. Questo database è collegato mediante un identificatore anonimo al registro dell'anagrafe, che fornisce la durata della copertura dell'assicurazione contro le malattie per ogni persona che risieda nella provincia di Manitoba; la copertura assicurativa ha termine qualora la persona si trasferisca fuori dalla provincia o muoia. I contatti col medico sono individuati sulla base delle domande di indennizzo delle parcelle pagate in cui sono descritti i servizi forniti e la diagnosi per cui i servizi sono stati resi. Il database del Drug Programs Information Network è generato dalle farmacie provinciali che indicano l'erogazione del farmaco in tempo reale per facilitare l'individuazione di eventuali problemi, quali le interazioni tra farmaci ed il copagamento del farmaco. Tale registro elenca tutti i farmaci erogati ad eccezione di quelli forniti ai pazienti in sede ospedaliera. Il database dei farmaci registra, in forma anonima, tramite degli identificatori univoci i destinatari del farmaco e le informazioni sul farmaco che viene erogato (cioè, il codice chimico,[8] il numero di identificazione del farmaco, la data e quantità erogata, il numero di giorni coperti dal farmaco fornito ed il costo).

Soggetti

Sono state identificate tutte le persone che erano state ricoverate in ospedale fra il 1° aprile 1996 e 31 marzo 2000 ed erano state dimesse con una diagnosi primaria di BPCO (cioè, *in base alla classificazione internazionale delle malattie*, nona revisione [ICD-9], codici 490 [bronchite non altrimenti specificata], 491 [bronchite cronica], 492 [enfisema] e 496 [ostruzione cronica delle vie aeree]).[9] Al momento del ricovero in ospedale i soggetti dovevano avere un'età ≥ a 35 anni, risiedere stabilmente nella provincia da almeno 1 anno e continuare, dopo la dimissione ospedaliera, a risiedervi per almeno 1 anno o fino alla morte, se questa si verificava entro l'anno.

Variabili

La variabile principale dello studio era la mortalità per qualsiasi causa nei 365 giorni successivi alla dimissione dall'ospedale. Abbiamo ricavato la data e la causa della morte. Le cause della morte sono state catalogate in base ai certificati di morte e sono state divise nei seguenti tre gruppi: BPCO ed asma (ICD-9 codice 493); cardiovascolare (ICD-9 codici 390–459 e 798); e tutte le altre cause.[9]

Covariabili: Al ricovero ospedaliero indice, abbiamo determinato l'età ed il sesso dei soggetti nonché il numero di visite mediche per BPCO ed asma che si erano verificate durante l'anno precedente il ricovero ospedaliero. La comorbilità è stata valutata usando il punteggio di comorbilità di Charlson basato sulle diagnosi secondarie che erano indicate alla dimissione dal ricovero indice.[10] Per ogni soggetto sono state ottenute le registrazioni riguardanti le prescrizioni di CSI, ß-agonisti, ipratropio bromuro, teofillinici, antibiotici e corticosteroidi orali erogati durante l'anno precedente al ricovero ospedaliero indice, così come fra la dimissione dall'ospedale e la fine del periodo di osservazione di un anno, o alla data della morte, se questa sopraggiungeva prima. L'uso di farmaci respiratori oltre ai CSI ed il numero di visite del medico sono stati considerati come indicatori della gravità di malattia.

Disegno

Abbiamo escluso dall'analisi i pazienti che sono morti entro 90 giorni dalla dimissione dell'ospedale per parificare nei soggetti restanti l'opportunità di ricevere terapia con CSI. Tutti sono stati seguiti per 1 anno o fino alla morte. Le analisi sono state effettuate separatamente per i soggetti con età tra 35–64 anni e per quelli con età > 65 anni. Due disegni di studio sono stati effettuati.

Nello studio della popolazione, i soggetti che avevano avuto almeno una prescrizione per CSI nei 90 giorni successivi alla dimissione ospedaliera sono stati confrontati con coloro che non ne avevano avuta alcuna per stimare il rischio di morte durante i 275 giorni successivi. Inoltre, i soggetti che non hanno avuto CSI sono stati suddivisi in coloro che avevano ricevuto broncodilatatori e coloro che non ne avevano avuti. I tre gruppi sono stati confrontati rispetto al rischio di morte, assumendo il gruppo con broncodilatatore come riferimento. Da ultimo, le analisi sono state ripetute per confrontare il rischio di morire per cause specifiche.

In un'analisi "nested" caso-controllo, i soggetti che erano

*Dal Department of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada.
Questa ricerca è stata supportata da Medical Research Council Canada.
Gli autori hanno dichiarato all'ACCP l'inesistenza di conflitti d'interesse con le compagnie/organizzazioni delle quali prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.
Manoscritto ricevuto il 2 settembre 2005; revisione accettata il 17 aprile 2006.
La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).
Corrispondenza: Nicholas R. Anthonisen, MD, Department of Medicine, University of Manitoba, Respiratory Hospital RS 319, 810 Sherbrook St, Winnipeg, MB, Canada R3A 1R8; e-mail: nanthonisen@exchange.hsc.mb.ca
(CHEST 2006; 130:640-646)

deceduti tra i 90 e 365 giorni dopo la dimissione dall'ospedale sono stati confrontati, in merito all'assunzione di CSI prima della morte (la data indice), con i soggetti di controllo, abbinati per età e sesso, che erano ancora in vita in quel determinato momento. Era così possibile, per lo stesso individuo, essere sia un paziente che un soggetto di controllo. I pazienti ed i soggetti di controllo sono stati confrontati per quanto riguardava l'assunzione più recente di CSI nel periodo tra la dimissione dall'ospedale e la data indice. L'assunzione dei CSI è stata divisa nei seguenti cinque gruppi che si escludevano a vicenda: CSI entro 30 giorni; CSI tra 30-60 giorni; CSI tra 60-90 giorni; e CSI oltre i 90 giorni fino a prima della morte o nessuna assunzione. Questa analisi è stata ripetuta per le morti attribuite a BPCO ed a cause cardiovascolari.

Analisi statistica

I modelli proporzionali di rischio di Cox sono stati usati per analizzare la popolazione studiata. La regressione logistica condizionale è stata usata per analizzare lo studio "nested" caso-controllo. Sia i rapporti di rischio (HR) che quelli di probabilità (OR) sono stati ponderati per gli effetti dell'età, del sesso, del punteggio di comorbilità di Charlson, delle visite mediche durante l'anno prima del ricovero ospedaliero e della terapia ricevuta alla dimissione dall'ospedale. Gli intervalli di confidenza al 95% (IC) sono stati calcolati per i rapporti HR e OR. I risultati sono stati considerati statisticamente significativi se $p < 0,05$. Per l'analisi, è stato usato un pacchetto di programmi statistico (SAS, versione 8.2; Istituto SAS; Cary, NC). Lo studio è stato approvato dalla Commisione Etica dell'Università di Manitoba e dal Comitato per la Privacy delle Informazioni Sanitarie di Manitoba.

RISULTATI

Di 5.491 persone dimesse dall'ospedale con una diagnosi di BPCO tra il 1996 ed il 2000, 1.007 (18,0%) avevano un'età tra i 35 ed i 64 anni e 4.584 (82,0%) erano più anziani. Dei soggetti con più di 65 anni, 562 (12,3%) morirono entro 90 giorni e sono stati esclusi dal analisi. I 4.022 soggetti restanti sono stati divisi nei seguenti due gruppi: 1.629 soggetti (40,4%) che hanno ricevuto CSI entro 90 giorni dalla dimissione dall'ospedale; e 2.393 soggetti (59,5%) che non ne hanno ricevuti (Figura 1).

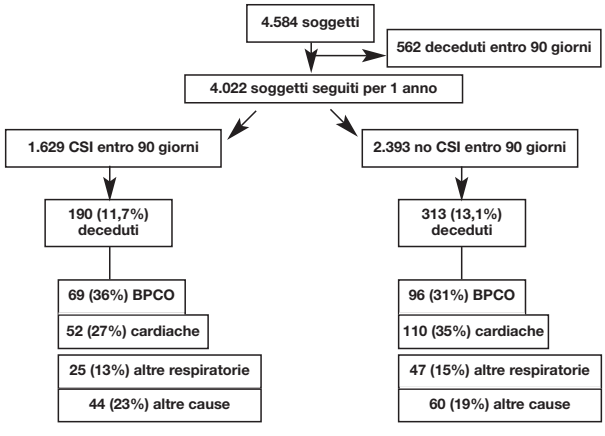


FIGURA 1. Diagramma di flusso del trattamento dei soggetti con età ≥ 65 anni che sono stati ricoverati in ospedale per BPCO.

Tra i 1.007 soggetti fra 35 e 64 anni, 42 (4,1%) morirono nei primi 90 giorni e sono stati esclusi dall'analisi. I 965 soggetti restanti sono stati divisi nei seguenti due gruppi: 369 soggetti (38,2%) che hanno ricevuto CSI entro 90 giorni dalla dimissione dall'ospedale; e 596 soggetti (61,8%) che non ne hanno ricevuti (Tabella 1).

Le caratteristiche dei soggetti che sono stati curati e non sono stati curati con CSI sono confrontate in Tabella 1. Per entrambi i gruppi d'età, in quei soggetti che hanno assunto i CSI era più probabile l'assunzione anche di altri farmaci nei 90 giorni successivi alla dimissione dall'ospedale. Inoltre, nell'anno precedente il ricovero ospedaliero, avevano avuto più visite mediche per BPCO ed asma, ed era più probabile assumessero altri farmaci respiratori. Fra i soggetti nel gruppo più anziano, il trattamento con CSI risultava associato in modo significativo ad una comorbilità minore.

Per i soggetti fra i 35 e 64 anni, il tasso di mortalità fra 90 e 365 giorni era del 3,3% in quelli trattati con CSI e del 6% in quelli non trattati. L'analogo tasso di mortalità per i soggetti oltre i 65 anni era dell'11,7% nei trattati con CSI e del 13,1% in quelli non trattati (Figura 1). La Tabella 2 mostra l'effetto dei CSI sulla mortalità nel modello di Cox modificato per l'influenza delle covariabili selezionate. Nei soggetti con più di 65 anni, l'uso di CSI era associato ad una riduzione del 25% della mortalità. L'uso dell'ipratropio e della teofillina così come l'età, il sesso, la comorbilità ed il numero di visite mediche precedenti erano tutte associate con un rischio di morte aumentato. Nei soggetti tra i 35 e 64 anni, in quei soggetti trattati con CSI, la riduzione della mortalità era ancora più grande (53%).

Nel gruppo dei soggetti con età ≥ 65 anni, abbiamo ripetuto la suddetta analisi dopo aver escluso tutti i soggetti che avevano avuto, nell'anno precedente il ricovero, un rimborso medico per asma (n = 761). La riduzione della mortalità legata all'uso di CSI non è stata influenzata (HR aggiustato: 0,76; IC al 95%: 0,61-0,95). Inoltre, escludendo tutti i soggetti che avevano assunto i CSI nell'anno precedente il ricovero (n = 1.718), la riduzione della mortalità associata con l'uso di CSI dopo la dimissione dall'ospedale risultava ancora più elevata (HR aggiustato: 0,66; ICI al 95%: 0,48-0,91).

Nell'analisi della popolazione, i soggetti sono stati classificati come "User" e "Non-user" in base alla prescrizione di CSI nei 90 giorni successivi alla dimissione dall'ospedale. In seguito, i due gruppi hanno differito sostanzialmente per quanto riguarda la prescrizione dei CSI; il 79,5% di quelli classificati a 90 giorni come User hanno proseguito la prescrizione per CSI tra i 90 e 365 giorni dopo la dimissione ospedaliera rispetto al 12,0% dei Non-user. Ogni mese, fra i 90 giorni ed il dodicesimo mese, circa il 40-45% degli User di CSI ha ricevuto ulteriormente CSI rispetto al 5-10% dei Non-user iniziali.

Tabella 1—*Caratteristiche dei pazienti che sono stati ricoverati per BPCO classificati in base alla prescrizione di CSI nei 90 giorni successivi alla dimissione dall'ospedale**

Caratteristiche	Pazienti 35-64 anni			Pazienti ≥ 65 anni		
	No CSI (n = 596)	CSI (n = 369)	No CSI Valore di p	CSI (n = 2.393)	(n = 1.629)	Valore di p
Al ricovero indice						
Età, anni	54,5 ± 8,1	56,3 ± 6,9	< 0,001	77,7 ± 7,1	76,9 ± 6,8	< 0,001
Sesso maschile, %	46	46	0,77	55	54	0,52
Punteggio di comorbilità di Charlson	0,32 ± 0,84	0,29 ± 0,71	0,88	0,53 ± 0,94	0,46 ± 0,93	0,004
Uno o più farmaci erogati entro 90 giorni dalla dimissione ospedaliera, %						
ß-agonisti inalatori	40	90	< 0,001	48	89	< 0,001
Ipratropio inalatorio	30	67	< 0,001	40	74	< 0,001
Corticosteroidi orali	28	56	< 0,001	28	49	< 0,001
Antibatterici orali	48	60	< 0,001	45	53	< 0,001
Teofillina orale	7	17	< 0,001	9	19	< 0,001
Farmaci erogati nell'anno precedente il ricovero						
CSI, %	20	59	< 0,001	24	71	< 0,001
ß-agonisti inalatori, %	43	74	< 0,001	49	79	< 0,001
Ipratropio inalatorio, %	23	43	< 0,001	35	59	< 0,001
Corticosteroidi orali, %	23	38	< 0,001	23	38	< 0,001
Antibatterici orali, %	64	75	< 0,001	64	75	< 0,001
Teofillina orale, %	11	20	< 0,001	11	20	< 0,001
Visite ambulatoriali nell'anno precedente il ricovero	2,7 ± 4,2	5,0 ± 6,2	< 0,001	3,2 ± 5,0	4,8 ± 5,2	< 0,001

*Valori espressi come media ± deviazione standard, se non indicato esplicitamente in altro modo. CSI = corticosteroidi inalatori.

Fra i soggetti ≥ 65 anni che non sono stati trattati con CSI, 1.326 (55,4%) hanno ricevuto i broncodilatatori (cioè, ß-agonisti, ipratropio bromuro o teofillina) entro i 90 giorni successivi alla dimissione ospedaliera. Sorprendentemente, i 1.067 oggetti restanti (26,5% del totale) non ha ricevuto i broncodilatatori, anche se potrebbero aver ricevuto o degli antibiotici od i corticosteroidi orali. Invece, soltanto il 7% dei pazienti che hanno ricevuto CSI nei primi 90 giorni dopo la dimissione ospedaliera non ha ricevuto anche i broncodilatatori. Questi pazienti e coloro che hanno ricevuto soltanto gli steroidi orali e/o gli antibiotici costituiscono dei gruppi troppo piccoli per qualsiasi analisi statistica significativa. Fra il quarto ed il dodicesimo mese, circa il 60% del gruppo degli User di CSI, il 55% del gruppo del broncodilatatore ed il 10-15% del gruppo senza-trattamento ha avuto una prescrizione per un broncodilatatore. L'analisi di Cox è stata ripetuta per confrontare i seguenti tre gruppi di trattamento: CSI, broncodilatatori e nessun trattamento. Abbiamo assunto i broncodilatatori come il trattamento di riferimento perché questi sono attualmente suggeriti per tutti i pazienti con BPCO sintomatica. La terapia con CSI confrontata con il trattamento con broncodilatatore ha ridotto il rischio di morte del 23% (IC al 95%: 6-37%). La riduzione era significativa per le morti cardiovascolari (38%; IC al 95%: 11-57%) ma non per quelle dovute

Tabella 2—*Rischio di morte nel periodo tra i 90 e 365 giorni successivi alla dimissione dall'ospedale**

Variabili	Pazienti tra 35-64 anni	Pazienti ≥ 65 anni
Farmaci usati entro 90 giorni dalla dimissione		
CSI	0,47 (0,23-0,98)	0,75 (0,61-0,91)
ß-agonisti	1,18 (0,54-2,57)	1,19 (0,93-1,53)
Ipratropio	0,95 (0,46-2,00)	1,26 (1,01-1,57)
Teofillina	1,41 (0,60-3,34)	1,40 (1,10-1,79)
Antibatterici	0,88 (0,49-1,58)	0,94 (0,79-1,13)
Steroidi orali	1,20 (0,62-2,32)	1,07 (0,88-1,30)
Età	1,07 (1,02-1,12)	1,04 (1,03-1,05)
Sesso maschile	0,88 (0,49-1,59)	1,25 (1,04-1,50)
N° di visite nell'anno precedente il ricovero	1,02 (0,97-1,07)	1,03 (1,02-1,05)
Punteggio di comorbilità di Charlson	1,80 (1,56-2,07)	1,36 (1,29-1,44)

*I valori sono espressi come HR ponderato (IC al 95%).

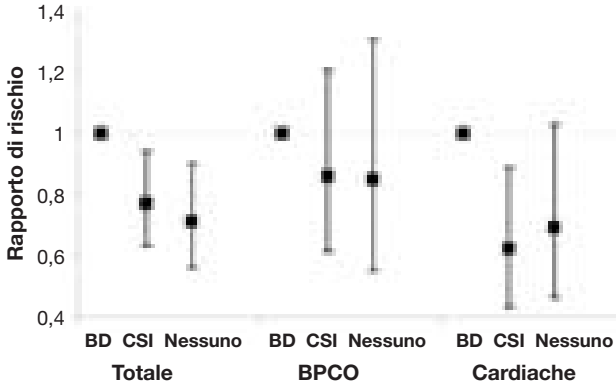


FIGURA 2. Rischio di morte (globale e causa-specifica) dopo 90 giorni nei pazienti con età > 65 anni che sono stati divisi dal trattamento entro i 90 giorni dalla dimissione dall'ospedale. I rapporti di rischio con IC al 95% sono stati ponderati per considerare l'età, il sesso, il numero di visite mediche nell'anno precedente il ricovero ed il punteggio di comorbilità di Charlson. Il gruppo di riferimento erano i pazienti che sono stati trattati con i broncodilatatori (BD) ma non con i corticosteroidi inalatori (CSI).

alla BPCO (Figura 2). Le riduzioni di mortalità con CSI erano simili a quelle osservate nei pazienti che non avevano ricevuto né i broncodilatatori né gli steroidi inalatori. Presumibilmente, questo gruppo di pazienti aveva una forma meno grave di malattia; oltre al tasso di mortalità più basso ed al minor uso di farmaci, il numero di visite mediche per BPCO durante l'anno precedente il ricovero iniziale era basso (in media: 2,4 visite del medico; nei pazienti che in seguito hanno usato inalatori: 4,4 visite del medico).

Per accertare la relazione tra la durata dell'assunzione dei CSI e la mortalità, abbiamo effettuato le analisi "nested" caso-controllo esaminando una serie di intervalli temporali. I soggetti (n = 503) con età > 65 anni che morirono tra i 90 ed i 365 giorni dalla dimissione dall'ospedale sono stati confrontati con soggetti di controllo abbinati per età e sesso che risultavano viventi alla data indice rispetto alla durata dell'esposizione a CSI prima della morte del paziente-caso. Coloro che morirono (dati non indicati) avevano avuto più comorbilità e visite del medico, e ricevuto più prescrizioni per altri farmaci respiratori oltre ai CSI rispetto ai soggetti di controllo.

Nel confronto delle finestre temporali reciprocamente escludentesi, tra 0 e 30 giorni, tra 30 e 60 giorni, tra 60 e 90 giorni, e da dopo i 90 giorni fino a prima della morte, l'assunzione di CSI nei 30 giorni prima della morte era significativamente associata con una riduzione della mortalità a prescindere dalla causa (Figura 3). Ancor più, l'assunzione di CSI entro i 30 giorni precedenti la morte era associata con una riduzione delle morti dovute sia a BPCO (OR aggiustato: 0,61; ICI al 95%: 0,41-0,91) sia a cause cardiovascolari (OR aggiustato: 0,54; IC al 95%: 0,34-0,86) [Figura 3]. Come mostra la Figura 3, la riduzione della mortalità si affievoliva con l'allungarsi dei periodi di assunzione dei CSI.

Per determinare se l'uso di lunga durata di CSI si associava ad una riduzione della mortalità, abbiamo ripetuto l'analisi caso-controllo includendo soltanto i pazienti (n = 322) ed i loro soggetti di controllo che erano sopravvissuti per 6 mesi dopo la dimissione dall'ospedale. Coloro che morirono fra 5 mesi ed 1 anno sono stati confrontati con coloro che erano sopravvissuti in merito all'uso di CSI e di altri farmaci nei 6 mesi che precedevano morte. Di nuovo, soltanto l'assunzione di CSI entro 30 giorni risultava associata con una mortalità ridotta per qualsiasi causa (OR aggiustato: 0,54; IC al 95%: 0,38-0,75).

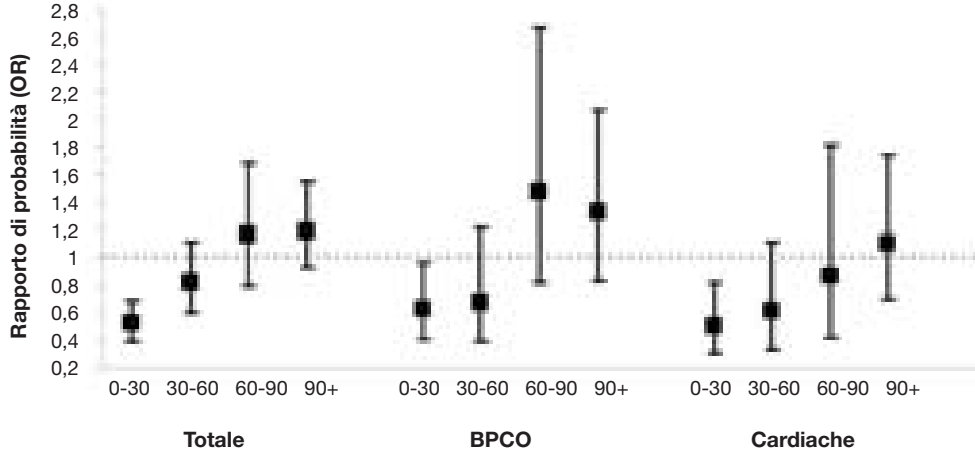


FIGURA 3. Rapporti di probabilità (OR) per la mortalità nei soggetti con età > 65 anni in relazione al momento dell'introduzione dell'uso dei CSI prima della morte. Gli OR con IC al 95% sono indicati per la mortalità globale, da BPCO e cardiovascolare. Sono stati ponderati per il numero di prescrizioni di ,-agonisti, ipratropio, teofillina orale, antimicrobici e corticosteroidi orali che erano stati erogati a partire dalla dimissione dall'ospedale come pure per l'età, il sesso, il numero di visite mediche nell'anno precedente il ricovero ed il punteggio di comorbilità di Charlson.

Discussione

I risultati principali del nostro studio sono stati i seguenti: (1) nei pazienti con BPCO ed età > di 65 anni, l'uso di CSI dopo la dimissione dall'ospedale era associato con una riduzione del 25% della mortalità globale, e tale riduzione non era influenzata dall'esclusione dei soggetti con una diagnosi precedente di asma od un uso precedente di CSI; (2) inoltre, una notevole riduzione della mortalità (circa del 50%) è stata osservata con l'uso di CSI in pazienti con età tra i 34 e i 65 anni; (3) la riduzione della mortalità sembra essere in gran parte ascrivibile alla diminuzione della mortalità cardiovascolare ed in misura minore alla mortalità per BPCO; (4) i pazienti che sono stati trattati con CSI hanno avuto una mortalità che era paragonabile a quella dei soggetti non trattati né con i broncodilatatori né con CSI, mentre era inferiore a quella dei soggetti trattati con i soli broncodilatatori senza CSI; e (5) l'effetto dei CSI era sensibilmente più evidente a breve termine, per la precisione con l'assunzione del farmaco entro i 30 giorni precedenti il decesso.

Il nostro studio presenta alcuni punti di forza. È stata esaminata una grande popolazione non selezionata di pazienti, compresi i soggetti con età < 65 anni, usando un database omnicomprensivo. Abbiamo tentato di valutare e considerare sia le comorbilità che la gravità della malattia esaminando l'uso di altri farmaci respiratori e le visite del medico. L'esclusione dei pazienti con una diagnosi precedente di asma o di coloro che avevano usato CSI già in precedenza non ha influito sui nostri risultati. Abbiamo evitato l'errore della mortalità precoce[11,12] escludendo le morti verificatesi entro i primi 90 giorni dalla dimissione dall'ospedale. Inoltre, abbiamo potuto esaminare la mortalità rispetto al momento dell'assunzione dei CSI.

Nel nostro database non sono stati indicati i farmaci assunti durante il ricovero, dando adito a due errori potenziali. In primo luogo, i soggetti che venivano ricoverati nei primi 90 giorni del periodo di studio avevano meno probabilità di ricevere gli stessi farmaci, quali i CSI, prescritti ai pazienti non ricoverati e costituivano un gruppo con mortalità potenzialmente elevata. Noi abbiamo ripetuto la nostra analisi dopo aver escluso questi soggetti che erano stati nuovamente ricoverati durante i primi 90 giorni e, nei soggetti rimanenti, l'assunzione di CSI si associava con una mortalità ridotta (rischio relativo: 0,73; IC al 95%: 0,58-0,92), perciò questo problema non ha inficiato la nostra analisi della popolazione in studio. Un secondo errore potenziale è indotto dai soggetti deceduti negli ospedali che avevano ricevuto farmaci sconosciuti; si introduceva in tal modo un errore nel valutare l'influenza potenziale esercitata dalle prescrizioni ai pazienti esterni nei confronti della mortalità. Noi abbiamo ripetuto il nostro studio caso-controllo considerando unicamente i soggetti che non erano ricoverati nel momento del decesso. Sono state riscontrate le stesse relazioni evidenziate nella Figura 3 (cioè, l'effetto dei CSI era più evidente nei 30 giorni precedenti la morte); perciò noi non pensiamo che questo errore abbia influenzato il nostro risultato in modo significativo.

Il nostro studio presenta quei limiti che sono comuni alla maggior parte delle analisi dei database. Ci siamo basati sulle domande dei rimborsi delle visite mediche per ricavare le diagnosi; in questi casi, queste possono essere inesatte, ma lo sono di meno una volta che le informazioni erano ottenute dalla dimissione dall'ospedale come da noi fatto. Abbiamo tentato di valutare la gravità della malattia e la presenza di comorbilità ma non possiamo essere sicuri che ciò sia riuscito. Abbiamo usato l'erogazione del farmaco come sostituto dell'uso del farmaco e dobbiamo riconoscere che ciò non è esattamente la stessa cosa, anche se è più probabile che lo sia subito dopo l'aver ricevuto il farmaco. Per di più, le discrepanze fra l'erogazione del farmaco e l'uso avrebbero reso più sfumati gli effetti temporali associati con il primo evento. Ci siamo basati sui certificati di morte per stabilire le cause dei decessi; queste potevano essere mal classificate ma non erano fuorvianti rispetto al gruppo di trattamento. I dati di mortalità omnicomprensiva erano robusti e le cause principali della morte (cioè, BPCO e malattia cardiovascolare) concordavano con i dati della letteratura.[13,14]

La riduzione della mortalità omnicomprensiva che abbiamo riscontrato era di grandezza simile a quella riscontrata in altri studi di popolazione[1,3,4,7] ed era presente nelle analisi tempo-dipendenti paragonabili a quelle che avevano fornito risultati negativi.[5,6] Studi randomizzati riguardanti i CSI nei pazienti con BPCO non hanno evidenziato degli effetti significativi sulla mortalità, ma i dati riunificati di queste studi hanno indicato un beneficio sulla mortalità di entità simile alla nostra.[15] Crediamo che sia probabile che i CSI riducano effettivamente la mortalità nei pazienti con BPCO, ma ulteriori risultati dagli studi randomizzati sarebbero utili nel dirimere la questione.

Benché la mortalità dovuta a BPCO in sé tenda ad essere ridotta dalla terapia con CSI, l'effetto era più debole di quello sulla mortalità cardiovascolare. L'effetto relativamente debole sulla mortalità dovuta a BPCO risultava compatibile con i risultati di vari studi, condotti attentamente,[16-19] in cui la terapia con CSI non ha influenzato la velocità di declino della funzione polmonare nei pazienti con BPCO. Rispetto alla mortalità cardio-vascolare, i nostri risultati sono in accordo con studi[20,21] che indicano

che la terapia con CSI è associata ad un rischio di infarto miocardico diminuito. Il meccanismo che determina la riduzione della mortalità cardiovascolare dovuta ai CSI non è chiaro. Le spiegazioni possibili includono: una diminuzione delle riacutizzazioni della BPCO,[18] che causano ipossia ed instabilità che può predisporre agli accidenti cardiovascolari, una riduzione dell'infiammazione sistemica[22] od una ridotta risposta immunitaria adattativa.[23,24]

I pazienti con BPCO trattati con i broncodilatatori e senza CSI hanno evidenziato tassi di mortalità più alti di quelli che non ne avevano nessuno. Ciò è compatibile con un uso del broncodilatatore di tipo palliativo vista la gravità della malattia; cioè i soggetti che hanno ricevuto i broncodilatatori erano ammalati più gravemente di coloro che non li hanno ricevuti. Tuttavia, il fatto che i pazienti che hanno ricevuto i CSI ed in aggiunta hanno ricevuto i broncodilatatori abbiano mostrato tassi di mortalità simili ai pazienti che non hanno ricevuto alcun trattamento, potrebbe suggerire che i CSI hanno ridotto la mortalità annullando un effetto negativo dei broncodilatatori. Non ci sono prove che i broncodilatatori aumentino la mortalità omnicomprensiva nei pazienti con BPCO, ma ci sono parecchi studi[14,25,26] che suggeriscono che i broncodilatatori possono aumentare il rischio di accidenti cardiovascolari. È così possibile, nei pazienti con BPCO, che la terapia con broncodilatatori sia associata con gli accidenti cardiovascolari e che i CSI impediscano o riducano questo effetto. Tali azioni sarebbero compatibili con l'evidenza che l'influenza dei CSI sulla mortalità sembra essere un effetto di breve durata che raggiunge la massima evidenza nei 30 giorni successivi il ricevimento del farmaco.

Bibliografia

1 Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and risk of mortality and readmission in elder patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 580–584

2 Sin DD, Man SF. Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease: does the dose matter? Eur Respir J 2003; 21:260–266

3 Soriano JB, Kiri VA, Pride NB, et al. Inhaled corticosteroids with/without long acting -agonists reduce the risk of rehospitalization and death in COPD Patients. Am J Respir Med 2003; 2:67–74

4 Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. Eur Respir J 2002; 20:819–825

5 Fan VS, Bryson CL, Curtis JR, et al. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and risk of death and hospitalization. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:1488–1494

6 Suissa S. Effectiveness of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: immortal time bias in observational studies. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:49–53

7 Sin DD, Man SFP, Tu JV. Inhaled glucocorticoids in COPD: immortal time bias. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:126–127

8 World Health Organization. World Health Organization's Centre for Drug Statistics Methodology: guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo, Norway: World Health Organization, 1995

9 International Classification of Diseases, 9th revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1978

10 Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. J Clin Epidemiol 1992; 45:613–619

11 Suissa S. Inhaled steroids and mortality in COPD: bias from unaccounted immortal time. Eur Respir J 2004; 23:391–395

12 Kiri VA, Pride NB, Soriano JB, et al. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: results from two observational designs free of immortal bias. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:460–464

13 Camilli AE, Robbins DR, Lebowitz MD. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease. Am J Epidemiol 1991; 133:795–800

14 Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, et al. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med 1994; 166:222–229

15 Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60:992–997

16 Pauwels RA, Lo¨ fdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking: European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 1999; 340:1948–1953

17 Vestbo J, Sorensen T, Lange P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Lancet 1999; 353:1819–1823

18 Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al on behalf of the ISOLDE study investigators. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ 2000; 320:1297–1303

19 The Lung Health Study Research Group. Effects of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2000; 343:1902–1909

20 Suissa S, Assimes T, Brassard P, et al. Inhaled corticosteroid use in asthma and the prevention of myocardial infarction. Am J Med 2003; 115:377–381

21 Huiart L, Ernst P, Ranouil X, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. Eur Respir J 2005; 25:634–639

22 Pinto-Plata V, Muellerova H, Toso J, et al. C-reactive protein (CRP) is elevated in patients with COPD but not in the smoker (S) and non-smoker (NS) controls. CRP levels are influenced by the use of MDI corticosteroids (CS) [abstract]. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169(suppl):A839

23 Hogg JC, Chu F, Utokarpach S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350:2645–2653

24 Tan WC, Elliott M, Chu F, et al. Impact of systemic and inhaled corticosteroids on peripheral airways in severe COPD [abstract]. Proc Am Thorac Soc 2005; 2:49

25 Sestini P, Renzoni E, Robinson S, et al. Short-acting ß$_2$-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev (database online). Issue 3, 2005

26 Corrao G, Zambon A, Faini S, et al. Short-acting inhaled ß$_2$-agonists increased the mortality from chronic obstructive pulmonary disease in observational designs. J Clin Epidemiol 2005; 58:92–97

Uso degli steroidi inalatori e rischio di fratture*

Richard Hubbard, DM; Anne Tattersfield, MD; Chris Smith, MA; Joe West, PhD; Liam Smeeth, PhD; Astrid Fletcher, PhD

Premessa: **Studi precedenti hanno dimostrato un'associazione tra l'uso degli steroidi inalatori e le fratture, ma è discusso se l'entità di questa associazione è dovuta agli steroidi inalatori o ad altri fattori correlati, come ad esempio la gravità dell'ostruzione delle vie aeree. Riportiamo un nuovo approccio con il quale abbiamo combinato i dati su persone con un'ostruzione delle vie aeree da un ampio studio del Medical Research Council sulla valutazione e la gestione di persone anziane in comunità con dati longitudinali dalle loro registrazioni computerizzate in medicina generale.**

Metodi: **La coorte include 1671 partecipanti allo studio con una diagnosi di asma o BPCO (età media 80,6 anni). Abbiamo determinato la relazione tra esposizione a corticosteroidi inalatori ed il tempo per la prima frattura usando la regressione di Cox, tenendo conto di un'ampia gamma di fattori potenzialmente confondenti.**

Risultati: **Durante un periodo di osservazione medio di 9,4 anni, 982 pazienti (59%) hanno ricevuto una prescrizione per un corticosteroide inalatorio e 187 hanno avuto una frattura. Dopo un aggiustamento per età e sesso, abbiamo riscontrato un aumento del rischio di frattura dose-correlato con l'esposizione a corticosteroidi inalatori (rapporto proporzionale per un dosaggio medio quotidiano > 601 µg, 2,53, intervallo di confidenza [IC] da 1,65 a 3,89; trend complessivo p < 0,0001). Questi risultati erano similari dopo aggiustamento per esposizione a corticosteroidi orali, diagnosi di ostruzione delle vie aeree, fratture precedenti e uso di broncodilatatori (rapporto proporzionale 4,21, IC del 95% da 2,19 a 8,13) ed anche nel sottogruppo di persone senza esposizione a corticosteriodi orali (rapporto proporzionale 4,54; IC del 95% da 1,23 a 16,74).**

Conclusioni: **I nostri risultati forniscono ulteriore evidenza che l'uso di corticosteroidi è un fattore di rischio indipendente per frattura.**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 4:12-18)

Parole chiave: densità minerale ossea; studio di coorte; frattura; corticosteroidi inalatori

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; MRC = Consiglio di Ricerca Medica

I corticosteroidi inalatori sono ampiamente utilizzati,[1] ma possono avere eventi avversi sistemici come la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisario ed escoriazioni.[2–5] Dalla prospettiva della salute pubblica, tuttavia, la più grande preoccupazione è il possibile aumento del rischio di frattura.[6] Il tasso di declino della densità minerale ossea in 3 anni è stato misurato in sottogruppi in due ampi studi clinici[2,3] di corticosteroidi inalatori in pazienti con COPD con risultati conflittuali. Il tasso di declino non era aumentato in pazienti che ricevevano budesonide, 800 µg/die, nello studio della European Respiratory Society sulla BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva;[3] ma era aumentato, nel rachide lombare e nel collo femorale, nei pazienti che ricevevano triamcinolone acetonide, 1,200 µg/die, nel più ampio Lung Health Study.[2] Tre ampi studi osservazionali[7–9] hanno riportato una relazione inversa tra la dose di corticosteroide inalatorio e la densità minerale assea.

Quattro studi[10–13] hanno indagato la relazione tra l'esposizione al corticosteroide inalatorio e la frattura usando banche-dati sanitarie; ed, anche se tutte hanno dimostrato un'associazione tra le due, c'è disaccordo se i corticosteroidi inalatori contribuiscano direttamente a questa associazione oppure se tutto è

dovuto a fattori confondenti. Gli studi sono stati limitati da una breve durata di follow-up, in entrambi i casi < 4 anni e dalla mancanza di informazione su un numero di variabili confondenti potenzialmente importanti, come ad esempio l'attività fisica, le attività di vita quotidiana e lo stato socio-economico. Per superare questi problemi, noi abbiamo combinato i dati raccolti durante lo studio Medical Research Council (MRC) con dati computerizzati di medicina generale sulla valutazione e gestione degli anziani in comunità con 9 anni di follow-up. Questo ci ha consentito di quantificare la relazione dose-risposta tra l'uso di corticosteroide inalatorio e frattura.

Materiali e metodi

La raccolta dati

Il MRC trial[14,15] sulla valutazione e gestione degli anziani nella comunità è uno studio ampio, randomizzato, basato sulla comunità, che confronta differenti metodi di screening multidimensionale in persone con età ≥ 75 anni. I partecipanti allo studio sono stati reclutati in medicina generale tra il gennaio 1995 e il febbraio 1999. La percentuale di risposta complessiva per questo studio è stata del 78%.[14] I partecipanti hanno completato un questionario che forniva dettagli di circostanze domestiche, attività di vita quotidiana, sintomi medici, abitudine al fumo e consumo di alcool. Il trial MRC, inclusa la revisione degli archivi di cura primaria, è stato approvato dal locale comitato etico di ricerca ed il consenso informato era stato ottenuto per rivedere gli archivi di cura primaria e secondaria.

La raccolta degli archivi computerizzati di medicina generale è stata fatta in collaborazione con un software di pratica generale (EMIS; Egton Medical Information Systems; Leeds, UK) e i nostri metodi sono stati progettati per preservare l'anonimato dei pazienti. Lo studio MRC include 106 ambulatori di medicina generale, ma per questo studio abbiamo contattato solamente i 49 ambulatori che usano EMIS. Trentanove ambulatori erano d'accordo nel prendere parte allo studio e noi siamo stati in grado di raccogliere gli archivi computerizzati di pratica generale da 31 ambulatori. Abbiamo estratto informazioni su tutte le prescrizioni di corticosteroidi inalatori, orali e iniettivi, tutti gli episodi di frattura e le diagnosi di comorbilità da tutti questi archivi computerizzati.

Analisi

I dati di ingresso dello studio MRC sono stati usati come nostro dato di partenza (Figura 1) ed il tempo per la prima frattura era il nostro obiettivo. La fine dello studio era la data finale della raccolta computerizzata dei dati (1 ottobre 2002) o la data di morte o della prima frattura. Il tempo personale occasionale per ogni partecipante era calcolato come differenza tra la data di inizio e di fine e tutte le fratture durante questo periodo erano riferite come episodi di frattura. Per questo studio, abbiamo limitato la raccolta dei dati alle persone con una diagnosi di ostruzione delle vie aeree (asma, BPCO o entrambe) per stabilire un archivio nel quale ognuno poteva essere potenzialmente eleggibile per ricevere un corticosteroide inalatorio. Noi abbiamo identificato tutte le prescrizioni di corticosteroidi durante il tempo personale di occasionale e calcolato la dose totale per ogni esposizione, considerando equipotenti tutti i corticosteroidi inalatori. Abbiamo ipotizzato che l'impatto dei corticosteroidi inalatori sul rischio di frattura dovesse correlare più strettamente alla dose cumulativa dei corticosteroidi inalatori in tutta la vita.

Noi non avevamo le registrazioni delle prescrizioni di tutta la durata della vita, così, abbiamo modellato l'impatto dei corticosteroidi inalatori usando la dose media giornaliera come la miglior stima disponibile dell'esposizione cumulativa. Abbiamo raggruppato la dose media giornaliera dei corticosteroidi inalatori come segue: ≤ 200 µg, da 201 a 400 µg, da 401 a 600 µg, e > 601 µg. Abbiamo convertito tutte le prescrizioni di corticosteroidi orali in equivalenti di prednisolone, calcolato l'esposizione media annuale per ogni persona e diviso questi dati in quintili. Abbiamo ripetuto questo processo per i corticosteroidi iniettivi usando il numero di prescrizioni come stima della dose. Abbiamo subclassificato il tipo di ostruzione delle vie aeree secondo la diagnosi registrata dai Medici di Medicina Generale come asma, BPCO o entrambe. Abbiamo identificato tutte le prescrizioni per ß-agonisti a breve durata d'azione, calcolato il tasso di prescrizione media annuale di questi farmaci per ogni persona e diviso questi dati in quintili. Abbiamo derivato altri marker della gravità dell'ostruzione del flusso delle vie aeree, inclusi l'uso del nebulizzatore, e le prescrizioni di teofillina e ß-agonisti a lunga

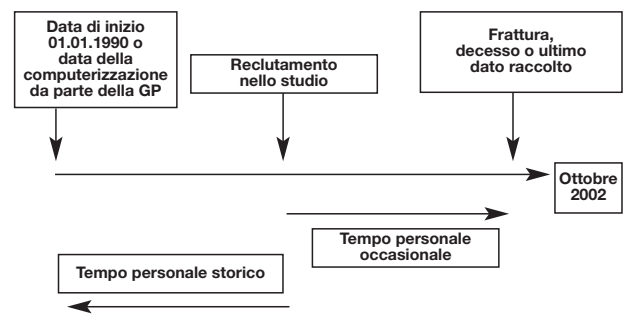

Data di inizio 01.01.1990 o data della computerizzazione da parte della GP
Reclutamento nello studio
Frattura, decesso o ultimo dato raccolto
Ottobre 2002
Tempo personale occasionale
Tempo personale storico

Figura 1. Rappresentazione schematica del disegno dello studio. GP = pratica generale.

*Dalla Division of Epidemiology and Public Health (Drs. Hubbard, West, e Mr. Smith) e Division of Respiratory Medicine (Dr. Tattersfield), University of Nottingham, Nottingham; Department of Epidemiology and Population Health (Drs. Smeeth e Fletcher), London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK.

Questo lavoro è attribuito all'Università di Nottingham, Division of Epidemiology and Public Health, Clinical Sciences Building, Nottingham City Hospital.

L'idea originale è dei Drs. Hubbard e Tattersfield. Lo studio è stato disegnato da Drs. Hubbard, Tattersfield, Smeeth, Fletcher, e Mr. Smith. La raccolta dei dati ed il coordinamento sono stati condotti da Dr. Hubbard e Mr. Smith e l'analisi è stata eseguita dai Drs. Hubbard, West e Mr. Smith. Tutti gli autori hanno contribuito alla scrittura ed alla pubblicazione del manoscritto finale.

Il finanziamento è stato fornito dal Wellcome Trust.

Nessuno degli autori ha conflitto d'interessi.

Manoscritto ricevuto il 30 gennaio 2006; revisione accettata l'1 aprile 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Richard Hubbard, DM, Respiratory Medicine, Clinical Sciences Building, Nottingham City Hospital, NG5 1PB, Nottingham, UK; e-mail: Richard.Hubbard@nottingham.ac.uk

(CHEST 2006; 130:1082-1088)

durata d'azione. Abbiamo anche analizzato gli archivi computerizzati di pratica generale antecedenti la data d'inizio dello studio, che abbiamo definito come storici (Figura 1). Poiché molti studi sono stati computerizzati negli ultimi anni ottanta e nei primi anni novanta, abbiamo deciso arbitrariamente di ignorare i dati prima del 1 gennaio 1990 ed abbiamo definito l'origine dei nostri dati storici come il primo evento registrato dopo questo punto. Abbiamo poi calcolato il tempo personale storico come la differenza tra l'origine storica e la data d'inizio dello studio ed usato un processo simile a quello abbozzato precedentemente per estrarre i dati esposti.

Abbiamo confrontato l'incidenza di frattura durante il tempo personale occasionale tra le persone con e senza esposizione a corticosteroidi inalatori usando il modello di regressione di Cox (Stata version 7.0; StataCorp LP; College Station, TX). Inizialmente abbiamo controllato proprio gli effetti dell'età (in gruppi di età di 5 anni) e del sesso, denominandolo *modello basale*. Abbiamo poi installato un modello che includeva *a priori* tutti gli elementi confondenti: incidenti medi annuali ed esposizione storica a corticosteroidi, uso medio annuale storico di corticosteroidi inalatori, uso di broncodilatatori, diagnosi di ostruzione delle vie aeree e precedenti fratture. Abbiamo esplorato gli effetti potenzialmente confondenti dell'esposizione di altri variabili aggiungendo ciascuna di queste variabili al nostro modello basale, conservando qualsiasi variabile che cambiava il tasso proporzionale per incidenti per i corticosteroidi inalatori > 10% in un modello multivariato. In questo modo le variabili esaminate includevano le diagnosi registrate al computer di epilessia, malattie cerebrovascolari, morbo di Parkinson ed artrite reumatoide; ed un numero di variabili derivate dal questionario dello studio che includevano risposte se le persone riportavano di vivere da sole o no; problemi con il riscaldamento della casa; cadute; livello di attività auto-riportata; continenza; attività di vita quotidiana; dispnea auto-riportata; problemi finanziari; abitudine al fumo di tutta la vita; consumo di alcool; punteggio di privazione socioeconomico derivato dal codice (il punteggio di Carstairs, che è derivato da quattro indicatori di censo: bassa classe sociale, mancanza dell'auto di proprietà, sovraffollamento e disoccupazione maschile); e punteggio sulla densità della popolazione (calcolato usando i dati del censimento del 1991 al livello enumerativo del distretto). Abbiamo controllato i supposti rischi proporzionali del nostro modello finale tramite log-log plots e residui Schoenfeld nel tempo.

Risultati

La nostra coorte iniziale includeva 10.552 pazienti, ma la raccolta dei dati era limitata ai pazienti con una diagnosi di ostruzione delle vie aeree che includeva 1.671 persone, delle quali 947 (57%) erano femmine (Tabella 1). Tutti i successivi risultati derivano da questa banca dati. L'età media alla data d'inizio era di 80,6 anni ed il numero medio di anni per persona occasionale e storico era di 4,7 (DS 1,9) e 4,7 (DS 1,9) rispettivamente, con una durata media totale del follow-up di 9,4 anni.

Un totale di 982 pazienti (59%) aveva ricevuto una o più prescrizioni per un corticosteroide inalatorio durante il tempo personale occasionale (Tabella 1) e la dose media giornaliera prescritta era di 219 µg (gamma di interquartile da 80 a 443 µg). Tra queste persone, 722 avevano ricevuto prescrizioni solamente per beclometasone dipropionato; 102 solamente per budesonide; 31 solamente per fluticasone propionato; 9 per tutti i 3 corticosteroidi inalatori; 63 per beclometasone dipropionato e budesonide; 47 per beclometasone dipropionato e fluticasone propionato; e 8 per budesonide e fluticasone propionato. Un totale di 773 pazienti avevano ricevuto una prescrizione per un corticosteroide inalatorio durante il tempo personale storico (dose media di 135 µg; gamma di interquartile da 43 a 343 µg); di questi, 701 pazienti avevano anche ricevuto una prescrizione occasionale per un corticosteroide inalatorio. Delle 689 persone che avevano una prescrizione per

Tabella 1—*Demografia della popolazione, incidenza di frattura ed esposizione a corticosteroidi*

Variabili	Esposizione a corticosteroidi inalatori	
	Non esposti (n = 689)	Esposti (n = 982)
Sesso, N (%)		
Maschi	305 (18)	563 (34)
Femmine	384 (23)	419 (25)
Età media, anni	81,0	80,3
Incidenti fratture, N	69	118
Totale incidenti persona-anno	3.187	4.714
Tasso occasionale frattura per 1.000 persone-anno	21,7	25,0
Fratture storiche, N	107	154
Diagnosi di ostruzione delle vie aeree, N		
Asma	306	468
BPCO	304	186
Asma e BPCO	79	328
Esposizione storica a corticosteroidi inalatori, N	72	701
Esposizioni occasionale a corticosteroidi orali	160	529
Esposizione storica a corticosteroidi orali, N	95	317
Punteggio mediano di Carstairs (intervallo interquantile)	–1,14 (–2,51 a 1,56)	–1,63 (–2,69 a 1,46)

Tabella 2—*Relazione tra incidenza di fratture e dose di esposizione a corticosteroide inalatorio ed orale*

Esposizione	N. di fratture	Rapporto proporzionale*	IC al 95%
Occasionali corticosteroidi inalatori, µg/die†			
Nessuno	69	1	
1-200	46	0,86	0,59-1,25
201-400	24	1,02	0,64-1,62
401-600	18	1,94	1,15-3,29
> 601	30	2,53	1,65-3,89
Storici corticosteroidi inalatori, µg/die‡			
Nessuno	96	1	
1-200	50	0,96	0,68-1,35
201-400	19	1,34	0,82-2,20
401-600	12	1,36	0,74-2,50
> 601	10	1,57	0,82-3,02
Quintile di esposizione occasionale annua ai corticosteroidi orali (dose media, mg)§			
Nessuno	105	1	
1 (23)	10	0,68	0,35-1,29
2 (56)	17	0,77	0,46-1,29
3 (171)	20	1,19	0,74-2,93
4 (529)	17	1,50	0,90-2,50
5 (1.754)	18	2,20	1,33-3,63
Quintile di esposizione storica annua ai corticosteroidi orali (dose media, mg)§			
Nessuno	130	1	
1 (26)	7	0,80	0,37-1,71
2 (58)	16	1,31	0,77-2,20
3 (155)	12	1,54	0,85-2,79
4 (410)	17	2,13	1,28-3,58
5 (1.434)	5	1,12	0,46-2,74

*Corretto per sesso ed età in fasce di 5 anni.
†Valore di p per trend < 0,0001.
‡Valore di p per trend di 0,09.
§Valore di p per trend di 0,01.

un corticosteroide orale durante il tempo personale occasionale, 529 pazienti avevano anche avuto una prescrizione occasionale di un corticosteroide inalatorio. Il numero di persone con una prescrizione di corticosteroidi orali durante il tempo personale storico era di 412, dei quali 317 pazienti avevano una prescrizione occasionale per un corticosteroide inalatorio. Non c'è stata associazione tra il punteggio di Carstairs e la prescrizione di un corticosteroide inalatorio.

Centottantasette persone hanno avuto una frattura occasionale, con un tasso per la prima frattura registrata di 23,7 per 1.000 persone-anno (Tabella 1). Nella nostra iniziale analisi, abbiamo trovato un aumento dose-correlato nell'incidenza di fratture in relazione all'incidenza ed all'esposizione storica di corticosteroide inalatorio ed orale (Tabella 2). Il rapporto proporzionale di persone con una dose media giornaliera > 600 µg era di 2,53 (intervallo di confidenza [IC] al 95% da 1,65 a 3,89), ed il valore di p sull'andamento complessivo era < 0,0001. Tra i nostri fattori di confondimento *a priori*, abbiamo trovato un marcato incremento nell'incidenza di fratture in persone con precedenti fratture durante il tempo personale storico (rapporto proporzionale 2,24; IC al 95%, 1,63 a 3,06) ma non un aumento del rischio in associazione con l'uso di ß-agonisti a breve durata d'azione, teofilline, ß-agonisti a lunga durata d'azione, nebulizzatori e specifiche diagnosi di ostruzione delle vie aeree (Tabella 3). Per i nostri altri fattori potenzialmente confondenti, anche se l'associazione con il rischio di fratture è stata riscontrata nell'intera coorte (cioè, rapporto proporzionale per ogni caduta addizionale auto-riportata di 1,08; IC al 95%, da 1,04 a 1,12), nell'intero gruppo di persone con ostruzione delle vie aeree valutato in questo studio non abbiamo trovato evidenza di un aumentato rischio di fratture in associazione con il punteggio di Carstairs, la densità della popolazione locale, l'abitudine al fumo, il consumo di alcolici, la prescrizione di corticosteroidi iniettivi, la vita solitaria, le cadute auto-riportate, la dispnea, gli edemi alle caviglie e l'incontinenza, il livello di difficoltà riportata nel cammino, il taglio delle unghie, il vestirsi, il cucinare, l'eseguire lavori domestici, il salire le scale, il lavarsi e fare la spesa, diagnosi registrate dal medico

Tabella 3—*Relazione tra incidenza di frattura e variabili confondenti a priori*

Variabili	N. di fratture	Rapporto proporzionale*	IC al 95%
Quntile del numero di prescrizioni annue occasionali di ß-agonisti a breve durata d'azione (mediana)†			
Nessuno	62	1	
1 (0,2)	18	1,27	0,75-2,15
2 (0,6)	27	1,55	0,98-2,44
3 (1,8)	25	1,17	0,73-1,87
4 (3,7)	34	1,53	1,00-2,33
5 (8,0)	21	1,10	0,67-1,81
Uso occasionale di teofillina‡	19	1,13	0,70-1,82
Uso occasionale di nebulizzatore§	28	1,41	0,95-2,12
Uso occasionale di ,-agonista a lunga durata d'azione‖	28	1,10	0,98-1,23
Diagnosi di ostruzione delle vie aeree¶			
Asma	81	1	
BPCO	57	1,33	0,94-1,88
Asma e BPCO	49	1,34	0,94-1,93
Diagnosi storica di frattura#	57	2,24	1,63-3,06

*Corretto per sesso ed età in fasce di 5 anni.
†Valore di p per trend di 0,2.
‡Valore di p per trend di 0,6.
§Valore di p per trend di 0,1.
‖Valore di p per trend di 0,12.
¶Valore di p per trend di 0,15.
#Valore di p per trend di ≤ 0,0001.

di epilessia,il morbo di Parkinson e le malattie cerebrovascolari.

I risultati del nostro modello che includeva tutti i fattori giudicati confondenti *a priori* erano simili a quello del modello basale (trend per p < 0,001, Tabella 4). Non abbiamo trovato evidenza di interazione statistica tra i corticosteroidi inalatori ed orali (p = 0,75) e quando abbiamo stratificato le analisi

Tabella 4—*Relazione tra corticosteroidi inalatori ed incidenza di frattura in un modello corretto per tutti i fattori confondenti a priori*

Esposizione µg/die	N. di fratture	Rapporto proporzionale*	IC al 95%
Raccolta completa dei dati (n = 1.671)†			
Nessuna	69	1	
1-200	46	0,92	0,57-1,48
201-400	24	1,40	0,76-2,57
401-600	18	2,77	1,39-5,52
> 601	30	4,21	2,19-8,13
Mai esposti a corticosteroidi orali (n = 963)‡			
Nessuna	49	1	
1-200	23	1,29	0,68-2,41
201-400	9	2,42	0,93-6,28
401-600	3	2,60	0,68-9,88
> 601	6	4,54	1,23-16,74
Esposti in qualche occasione a corticosteroidi orali†			
Nessuna	20	1	
1-200	23	0,73	0,35-1,54
201-400	15	1,06	0,45-2,49
401-600	15	2,47	0,99-6,17
> 601	24	3,77	1,57-9,05

*Corretto per fasce di 5 anni, sesso, esposizione storica a corticosteroidi inalatori, esposizione storica ed occasionale a corticosteroidi orali, quintile per uso di ß-agonisti, uso di nebulizzatore, uso di teofillina e diagnosi di asma e/o BPCO.
†Valore di p per trend < 0,0001.
‡Valore di per trend di 0,037.

sulla base dell'esposizione a corticosteroidi orali, i risultati erano simili nei due strati (Tabella 4). Nei nostri modelli finali, non abbiamo trovato evidenza di un effetto modificante per età, sesso o evidenza che i rischi proporzionali assunti fossero errati.

Discussione

Abbiamo descritto una analisi di coorte prospettica di 1.671 persone con una diagnosi di ostruzione delle vie aeree, con un'età media di 81 anni, dei quali era disponibile la storia diagnostica e di prescrizioni di 9,4 anni. Noi abbiamo trovato una relazione dose-risposta tra l'uso di corticosteroidi inalatori ed il rischio di frattura che era indipendente dagli incidenti, dalla esposizione pregressa ai corticosteroidi orali, dallo specifico tipo di diagnosi di ostruzione delle vie aeree, dall'uso di broncodilatatori, dalle attività di vita quotidiana riportate dal paziente, dall'attività fisica e dallo stato socio-economico. I nostri riscontri forniscono ulteriore evidenza che i corticosteroidi inalatori hanno eventi avversi sulle ossa.

Il nostro studio è stato disegnato per combinare i vantaggi delle prescrizioni dettagliate ed i dati diagnostici disponibili negli archivi computerizzati nella medicina generale nel Regno Unito, con ampia informazione su potenziali fattori confondenti, come ad esempio l'attività fisica, contenuta nello studio MRC di valutazione e gestione delle persone anziane nella comunità. I potenziali limiti del nostro studio che meritano considerazione sono la potenza statistica, l'età avanzata dei partecipanti allo studio, i residui confondenti per l'esposizione pregressa a corticosteroidi orali, inoltre errori possono sorgere dalla gravità dell'ostruzione delle vie aeree. Anche se la nostra coorte è ampia, con un periodo di osservazione della durata di più del doppio confrontata con gli studi precedenti più lunghi,[12] abbiamo avuto una insufficiente potenza statistica per intraprendere una analisi sistematica dei siti di frattura individuale. Tutti i partecipanti del nostro studio avevano > 75 anni di età all'inizio dello studio; e, poiché le fratture aumentano marcatamente con l'età, questo aumentava la potenza statistica disponibile per il nostro studio. Tuttavia, l'età elevata della nostra coorte può significare che i pazienti che contraggono una BPCO grave ad un'età più giovane sono esclusi dal nostro studio. Poiché i pazienti con una patologia più lieve dovrebbero avere un livello più basso di esposizione a corticosteroidi inalatori, è possibile che abbiamo sottostimato il reale impatto dei corticosteroidi inalatori sul rischio di frattura nel nostro studio. Nella nostra analisi, noi abbiamo fatto la cauta supposizione che tre differenti corticosteroidi inalatori sono equipotenti riguardo al rischio di frattura, in particolare perché al momento attuale ci sono dati insufficienti disponibile per assegnare precise dosi equivalenti per gli eventi avversi sistemici dei differenti corticosteroidi inalatori. In aggiunta, come negli studi precedenti, non avevamo dati sulle prescrizioni di corticosteroidi orali prima di iniziare lo studio. Il nostro studio include dati dettagliati sulle prescrizioni riguardanti l'esposizione a corticosteroidi orali per una media di 9,4 anni, il che ci permette di aggiustare per l'esposizione a corticosteroidi orali in maniera più completa rispetto agli studi precedenti. In generale, nel nostro studio il livello di esposizione a corticosteroidi orali era basso, con una dose annuale mediana soltanto di 144 mg di prednisolone in individui esposti, equivalenti a soltanto un breve ciclo di prednisolone all'anno. Nella nostra analisi, abbiamo corretto attentamente per l'esposizione a corticosteroidi orali occasionale e storica, e ciò non ha modificato i nostri risultati. Inoltre, la relazione dose-risposta tra i corticosteroidi inalatori ed il rischio di frattura era simile in persone con o senza qualsiasi esposizione ai corticosteroidi orali. Studi precedenti[16] hanno riportato una diretta correlazione tra la gravità dell'ostruzione delle vie aeree misurata con il FEV_1 e la densità minerale ossea. Senza le misurazioni di FEV_1, noi non siamo in grado di controllare direttamente la gravità dell'ostruzione delle vie aeree; ma l'uso di farmaci aggiuntivi, che hanno precedentemente dimostrato di non correlare con la gravità dell'ostruzione delle vie aeree nelle banche dati di medicina generale, non sembra predire il rischio di frattura.[17] È pertanto improbabile che il confondimento per la gravità dell'ostruzione delle vie aeree sia un importante fattore nel nostro studio.

I risultati di un nostro precedente studio osservazionale[8] sui corticosteroidi inalatori e la densità minerale ossea suggeriscono che è la dose cumulativa in tutta la vita di corticosteroidi inalatori che determina il danno osseo. Poiché noi non avevamo i dati prescrittivi di tutta la vita, abbiamo usato la dose media giornaliera nel nostro modello come la miglior stima possibile. I nostri risultati hanno bisogno di essere interpretati tenendo questo in mente, tuttavia sebbene essi suggeriscano che il rischio di frattura è raddoppiato nelle persone che hanno usato una media di ≥ 400 µg/die di corticosteroide inalatorio per una media di 4,7 occasionale persona-anno, in realtà molte di queste persone avranno usato corticosteroidi inalatori per un periodo più lungo di questo. I risultati non potrebbero quindi essere direttamente estrapolati in un singolo individuo proprio partendo dall'assunzione di un corticosteroide inalatorio con il quale il rischio è probabilmente più basso e in future coorti di persone che possono usare corticosteroidi inalatori per l'intera vita a partire

dall'infanzia nella quale il rischio sembra essere più elevato. Poiché il tempo del periodo di osservazione aumenta ulteriormente nelle banche dati di medicina generale, noi saremo in grado di muoverci usando marcatori di esposizione annuale di corticosteroidi inalatori ed orali per meglio stimare l'esposizione cumulativa ai corticosteroidi. Ultimamente però, per fornire le migliori stime dell'impatto dell'esposizione dei corticosteroidi sul rischio di frattura, abbiamo bisogno dei dati di esposizione di tutta la vita e questi non saranno disponibili per altri 30-50 anni.

Quattro studi precedenti[10–13] hanno usato dati computerizzati per stimare la relazione tra l'uso di corticosteroidi inalatori ed il rischio di frattura. Tutte hanno evidenziato un aumento dose-correlato nel rischio di frattura con l'uso di corticosteroidi inalatori nelle loro analisi iniziali, ma un limite maggiore di tutti questi studi era la breve durata del periodo di osservazione, che in ogni caso era < 4 anni. Tre studi[10,12,13] sono stati in grado di adattare per un recente uso di corticosteroide orale e questo sembra spiegare alcune delle associazioni tra l'uso di corticosteroide inalatorio ed il rischio di frattura. Due studi[11,12] sono stati aggiustati per la gravità della sottostante ostruzione delle vie aeree e di nuovo questo sembra spiegare alcune delle associazioni iniziali tra l'uso di corticosteroide inalatorio ed il rischio di frattura. Nessuno degli studi precedenti è stato in grado di permettere simultaneamente un'esposizione a corticosteroide orale per un lungo periodo di tempo, gravità dell'ostruzione delle vie aeree giudicata dall'uso di broncodilatatori, dispnea e tolleranza all'esercizio auto-riportati e condizioni socioeconomiche; per questo motivo, noi crediamo che le nostre stime dell'impatto dei corticosteroidi inalatori sul rischio di frattura siano probabilmente i più accurati ed aggiornati.

Riassumendo, le nostre conclusioni dimostrano che le persone che usano corticosteroidi inalatori hanno un aumentato rischio di frattura e che questo aumento non è spiegabile con la concomitante esposizione ai corticosteroidi orali o al livello di attività fisica. Questa conclusione è coerente con le evidenze da protocolli clinici e studi osservazionali[2–5,7–9] che suggeriscono chei corticosteroidi inalatori hanno eventi avversi sistemici sull'osso. Considerando l'uso frequente di questi farmaci nella popolazione generale, questo ha importanti implicazioni di salute pubblica. I corticosteroidi inalatori sono farmaci altamente efficaci per il trattamento dell'asma, ma i pazienti dovrebbero essere avvisati di usare la più bassa dose efficace dei farmaci per trattare la loro ostruzione delle vie aeree.

RINGRAZIAMENTO: Ringraziamo il Dr. David Stables (Direttore Medico di EMIS) per il suo aiuto nello studio. Vogliamo anche ringraziare la Wellcome Trust per il finanziamento di questo progetto e la MRC per aver finanziato lo studio originale.

Bibliografia

1 Roberts SJ, Bateman DN. Which patients are prescribed inhaled anti asthma drugs? Thorax 1994; 49:1090–1095
2 The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2000; 343:1902–1909
3 Pauwels R, Lofdahl C-G, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue to smoke. N Engl J Med 1999; 340:1948–1953
4 Donnelly R, Williams KM, Baker AB, et al. Effects of budesonide and fluticasone on 24-hour plasma cortisol. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1746–1751
5 Harrison TW, Wisniewski A, Honour J, et al. Comparison of the systemic effects of fluticasone propionate and budesonide given by dry powder inhaler in healthy and asthmatic subjects. Thorax 2001; 56:186–191
6 Tattersfield AE, Harrison TW, Hubbard RB, et al. Safety of inhaled corticosteroids. Proc Am Thorac Soc 2004; 1:171–175
7 Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, et al. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. N Engl J Med 2001; 345:941–947
8 Wong C, Walsh L, Smith C, et al. Inhaled corticosteroid use and bone mineral density in patients with asthma. Lancet 2000; 355:1399–1403
9 Tattersfield A, Town GI, Johnell O, et al. Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. Thorax 2001; 56:272–278
10 Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L, et al. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1563–1566
11 van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 2001; 16:581–588
12 Suissa S, Baltzan M, Kremer R, et al. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169:83–88
13 Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169:855–859
14 Smeeth L, Fletcher AE, Siu-Woon Ng E, et al. Reduced hearing, ownership, and use of hearing aids in elderly people in the UK: the MRC trial of the assessment and management of older people in the community; a cross-sectional survey. Lancet 2002; 359:1466–1470
15 Fletcher AE, Jones DJ, Bulpitt CJ, et al. The MRC trial of assessment and management of older people in the community: objectives, design and interventions. BMC Health Services Res 2002; 2:21
16 Tattersfield A, Town GI, Johnell O, et al. Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. Thorax 2001; 56:272–278
17 Soriano JB, Maier WC, Visick G, et al. Validation of general practitioner-diagnosed COPD in the UK General Practice Research Database. Eur J Epidemiol 2001; 17:1075–1080

Alterazioni evidenziate alla radiografia del torace in soggetti inseriti in una indagine di screening per cancro*

Paul F. Pinsky, PhD; Matthew Freedman, MD; Paul Kvale, MD, FCCP; Martin Oken, MD; Neal Caporaso, MD; John Gohagan, PhD

Premessa: **Le radiografie del torace (RXT) sono comunemente eseguite per motivi diagnostici e per altri scopi. La letteratura esistente sia sulla prevalenza delle varie alterazioni evidenziate sulle RXT nella popolazione generale che sui rischi correlati con queste alterazioni è scarsa.**
Metodi: **Abbiamo effettuato un follow-up di più di 70.000 soggetti di sesso maschile e femminile che sono stati arruolati nell'Indagine di Screening del Cancro Prostatico, Polmonare, Colon - Rettale e Ovarico. Tutti i soggetti hanno eseguito quattro RXT annuali in proiezione postero-anteriore per l'dentificazione precoce del cancro del polmone. I radiologi hanno evidenziato sia alterazioni non correlate con il cancro che noduli/masse che risultavano sospette per cancro polmonare. I soggetti sono stati sottoposti ad un follow-up riguardante la mortalità e l'incidenza per cancro.**
Risultati: **Le anormalità che non erano sospette per il cancro polmonare sono state osservate nel 35% dei soggetti esaminati rispetto all'8% di quelli in cui le alterazioni erano sospette. Le più comuni alterazioni evidenziate non correlate con il cancro erano granulomi (10,7% degli esami eseguiti), lesioni cicatriziali/fibrosi polmonare (8,2% degli esami eseguiti), lesioni dei tessuti molli/ossa (5,5% degli esami eseguiti), alterazioni cardiache (4,4% degli esami eseguiti), fibrosi pleurica (36% degli esami eseguiti) e BPCO/enfisema (2,5% degli esami eseguiti). La maggioranza delle alterazioni non correlate al cancro sono risultate prevalenti in soggetti di sesso maschile, in soggetti anziani e fumatori. Considerando età, fumo ed altri fattori, lesioni cicatriziali/fibrosi polmonare erano associate in maniera significativa con un aumentato rischio di cancro polmonare con un rapporto di rischio (HR) di 2,0, mentre anormalità cardiache (HR, 2,1), lesioni cicatriziali/fibrosi polmonare (HR, 1,4), BPCO (HR, 1,7) e versamenti pleurici (HR, 2,3) erano associati in maniera significativa con un incremento della mortalità complessiva (cioè quella non correlata al cancro).**
Conclusioni: **Le anormalità non sospette per cancro polmonare sono comuni in una popolazione sottoposta ad una indagine di screening. Alcune di queste alterazioni sono associate con un aumentato rischio di cancro e/o con una mortalità complessiva.**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 4:19-24)

Parole chiave: radiografia del torace; BPCO; cancro polmonare; mortalità; fibrosi polmonare; screening

Abbreviazioni: AN = anormale e non sospetto per cancro; AS = anormale e sospetto per cancro; IC = intervallo di confidenza; RXT = radiografia del torace; HR = rapporto di rischio; OR = rapporto di probabilità

*Dalle Divisions of Cancer Prevention (Drs. Pinsky and Gohagan) e Cancer Epidemiology and Genetics (Dr. Caporaso), National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD; Lombardi Cancer Center (Dr. Freedman), Georgetown University Medical Center, Washington, DC; Josephine Ford Cancer Center (Dr. Kvale), Henry Ford Health System, Detroit, MI; e Hubert Humphrey Cancer Center (Dr. Oken), North Memorial Hospital, Minneapolis, MN.
Gli autori hanno dichiarato all'ACCP che non esistono importanti conflitti di interesse con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi devono essere discussi in questo articolo.

Manoscritto ricevuto il 21 febbraio 2006; revisione accettata il 21 aprile 2006.
La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).
Corrispondenza: Paul F. Pinsky, PhD, 6130 Executive Blvd, EPN 3064, Bethesda, MD 20892; e-mail: pp4f@nih.gov

(CHEST 2006; 130:688-693)

Le radiografie del torace (RXT) a scopo diagnostico sono comunemente eseguite in pazienti con una varietà di sintomi e condizioni. Nonostante una RXT non sia regolarmente raccomandata per lo screening del cancro polmonare, due studi di screening sul cancro del polmone sono attualmente in corso negli Stati Uniti, il Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial[1] e il National Lung Screening Trial.[2] Le RXT sono utilizzate anche nello screening della tubercolosi, in altre malattie in popolazioni selezionate e per la sorveglianza di lavoratori a rischio per malattie respiratorie occupazionali.[3,4]

Molte alterazioni sono potenzialmente evidenziabili alla RXT. Lo scopo di questa analisi è quello di descrivere le alterazioni evidenziate sulle RXT in una popolazione numerosa di soggetti di sesso maschile e femminile arruolati in una indagine di screening per il cancro. È stata posta una particolare attenzione nei confronti di alterazioni diverse da quelle sospette per cancro polmonare come BPCO/enfisema, anormalità cardiache, lesioni cicatriziali/fibrosi polmonare, granulomi, versamenti pleurici e fibrosi pleurica. La letteratura riguardante la prevalenza ed il rischio associato con queste alterazioni, specialmente negli Stati Uniti, è scarsa. In questo articolo, descriviamo la prevalenza e la persistenza nel tempo di queste alterazioni, esaminiamo la loro relazione con l'età, il sesso e con il fumo ed analizziamo l'incidenza di cancro polmonare e la mortalità complessiva ad esse associate.

Materiali e metodi

L'indagine di screening, multicentrica e randomizzata, sul cancro prostatico, polmonare, colon-rettale ed ovarico è stata disegnata con lo scopo di valutare l'efficacia dello screening in quattro tipi di cancro in persone dai 55 ai 74 anni di età in condizioni basali.[5] La randomizzazione nel braccio di screening o di controllo è avvenuta tra il Novembre 1993 ed il Luglio 2001 con almeno 155.000 persone randomizzate. Lo screening è stato effettuato in 10 centri situati nelle seguenti città: Birmingham, AL; St. Louis, MO; Detroit MI; Pittsburgh, PA; Washington, DC; Honolulu, HI, Marshfield, WI; Denver, CO; Salt Lake City, UT; e Minneapolis, MN. Il braccio dei soggetti appartenenti allo screening ha effettuato RXT in proiezione postero-anteriore in condizioni basali e successivamente ogni anno per 3 anni; a cominciare con i soggetti randomizzati nel 1996, i non-fumatori hanno effettuato soltanto due controlli successivamente alla valutazione basale. I soggetti con anamnesi positiva per cancro prostatico, polmonare, ovarico o colon-rettale sono stati esclusi dallo studio. Al momento della randomizzazione i soggetti hanno compilato un questionario autosomministrato riguardante i propri dati demografici e medici.

I segni evidenziati alla RXT sono stati interpretati nella maniera seguente: anormale e sospetto per cancro (AS); anormale e non sospetto per cancro (AN); negativo; inadeguato. Ogni RXT è stata interpretata in maniera isolata senza conoscere o rivedere i risultati dello screening precedente e senza conoscere l'età dei soggetti, lo stato di fumatore e le altre caratteristiche. Il riscontro di un nodulo, una massa o altra specifica alterazione (es. linfonodi ilo-mediastinici) è stato interpretato come AS. I radiologi hanno identificato anche altre alterazioni, incluse le seguenti sette, riportate in maniera specifica nella scheda di screening: granuloma; lesioni cicatriziali/fibrosi polmonare/aree di honeycombing; anormalità cardiache; BPCO/enfisema; lesioni dei tessuti molli/ossa; fibrosi pleurica; versamento pleurico. Le altre alterazioni non correlate con il cancro potevano essere riportate con il termine di "altro, specificare". In assenza di un quadro di AS, il riscontro di una di queste anormalità non correlate con il cancro è stato considerato come quadro di AN; diversamente, il risultato dell'esame è stato considerato negativo. Per i soggetti con un quadro di AN i radiologi hanno indicato se era raccomandata una valutazione clinica. Il controllo di qualità è stato effettuato sia attraverso controlli periodici delle apparecchiature radiografiche e di tecnici radiologi che attraverso la rilettura di un campione (approssimativamente il 4%) degli esami da parte di un radiologo diverso dal precedente.

Ai soggetti appartenenti al protocollo venivano inviate delle schede di aggiornamento che indagavano la diagnosi di cancro. Inoltre, i risultati positivi dello screening (es. quadro AS) venivano utilizzati come riferimento per le procedure diagnostiche e per la diagnosi di cancro. La presenza di cancro polmonare veniva confermata attraverso una revisione della cartella clinica. Le morti sospette venivano indagate attraverso varie modalità (es. informazioni provenienti da familiari, ricerche locali, dati provenienti dai registri nazionali di morte) e confermate dai certificati di morte. Tutti i soggetti con almeno una RXT di screening adeguata effettuata a partire dal 31 Dicembre 2002 venivano inclusi in questa analisi.

Analisi statistica

Abbiamo eseguito una regressione logistica multipla per valutare la relazione tra sesso, età, fumo e storia medica specifica (nei casi in cui appariva rilevante) con la prevalenza di diverse anormalità maggiori, dove per prevalenza si intende la presenza di almeno un esame eseguito per la condizione riportata. I modelli di rischio proporzionale multivariato secondo il metodo Cox venivano utilizzati per valutare l'associazione tra i reperti riscontrati e la conseguente incidenza di cancro polmonare e la mortalità non correlata al cancro.[6] In maniera più specifica, abbiamo preso come modello il rischio di incidenza e mortalità in funzione delle alterazioni riscontrate in occasione dell'ultima valutazione di screening; in questo modo i reperti riscontrati risultavano covariate modificabili nel tempo. Le seguenti covariate di base erano incluse in ogni modello: età; sesso; storia di enfisema; fumatore (attuale, ex fumatore, non fumatore); ed il (log.) numero di pacchetti-anno. I modelli di mortalità comprendevano anche la storia di patologia cardiaca, diabete, ipertensione ed ictus. Per evitare una possibile confusione con l'effetto di un quadro positivo (AS) allo screening, i soggetti erano esclusi al loro primo riscontro di un quadro di AS per l'analisi dell'incidenza di cancro polmonare. I modelli includevano variabili di indicazione separata per le differenti alterazioni maggiori nel gruppo AN, in maniera tale che l'HR per ogni anormalità era calcolato attraverso il rischio di cancro (o di morte) nei soggetti con quella anormalità rispetto a quelli senza tale anormalità, controllando per tutte le altre anormalità e per le covariate di base. Inoltre, abbiamo anche costruito dei modelli che utilizzavano una singola variabile di indicazione di un quadro AN o di un quadro diverso da AN. Il periodo di tempo di osservazione andava dalla prima valutazione di screening a 3 anni dopo l'ultima osservazione o alla data del 31 Dicembre 2002 per coloro che erano stati randomizzati prima.

Abbiamo analizzato la persistenza delle alterazioni nel tempo calcolando i coefficienti di correlazione negli stessi soggetti

Tabella 1—*Caratteristiche della Popolazione

Caratteristiche	Maschi (n = 35.660)	Femmine (n = 34.942)
Età 55-64 anni, %	64	64
Bianco non-ispanico, %	86	86
Storia familiare di cancro polmonare, %	10	11
Storia di BPCO/enfisema, %	3,4	2,3
Non-fumatore, %	37	56
Ex-fumatore, %	51	34
Fumatore attuale, %	12	10
RXT, N. medio	3,5	3,2

*St = Storia.

per ogni tipo di anormalità. Le correlazioni sono state calcolate separatamente per coppie di valutazioni con lo stesso radiologo e per coppie di valutazione con radiologi diversi. Una correlazione di 0 indica che un riscontro passato di una determinata condizione non predice quello futuro; una correlazione perfetta di 1 indica che ogni soggetto ha quella determinata condizione in occasione di tutte le visite o di nessuna. Il coefficiente k di accordo tra lettori è stato calcolato per ogni alterazione utilizzando approssimativamente 8.000 valutazioni che erano state riviste come parte di un possibile controllo di qualità.

RISULTATI

La Tabella 1 riporta i dati demografici della popolazione. Un totale di 236.183 RXT sono state eseguite in 70.602 soggetti (numero medio di valutazioni per soggetto, 3,3). Nel complesso, 300 radiologi diversi hanno effettuato le valutazioni; comunque, il 99% delle valutazioni è stato effettuato da 114 radiologi, ognuno dei quali ha letto un numero di esami ≥ 100. Di tutte le valutazioni, il 34,5% aveva un quadro di AN (8% erano AS ed i rimanenti negativi). Durante lo studio annuale, la percentuale di quadri di AN era del 32%, 34%, 35% e 38% negli anni da 0 a 3 rispettivamente. Un totale del 32% di valutazioni nelle donne e del 37% negli uomini corrispondeva ad un quadro di AN.

Tabella 2—*Risultati delle alterazioni di tipo AN

Alterazioni	Risultati, %
Granuloma	29,1
Lesione cicatriziale/fibrosi polmonare	21,9
Anormalità cardiache	12,1
BPCO/enfisema	6,5
Lesioni dei tessuti molli/ossa	15,4
Fibrosi pleurica	9,7
Versamento pleurico	0,5
Altre condizioni specifiche	
Chirurgia/Sternotomia†	3,2
Pacemaker	0,7
Aorta ectasica/prominente/tortuosa	4,1
Noduli calcifici	2,3
Trapianti di by-pass di arterie coronarie	2,0
Ernia iatale	1,7
Diaframma sollevato	1,7
Scoliosi	2,2
Impianto mammario/mastectomia	0,8
Atelectasia	0,8
Nessuno dei precedenti	9,0

*I soggetti possono avere più di una alterazione.
†Clips chirurgiche, modificazioni chirurgiche, sternotomia, suture dello sterno/clips.

La Tabella 2 evidenzia i risultati delle valutazioni con quadro di AN. La più comune alterazione era rappresentata dal granuloma (29%), seguito dalle lesioni cicatriziali/fibrosi polmonare (22%) e lesioni dei tessuti molli/ossa (15%). Di tutte le valutazioni, il granuloma è stato evidenziato nel 10,7% degli esami eseguiti, le lesioni cicatriziali nell'8,2% e le lesioni dei tessuti molli/ossa nel 5,5% (Tabella 3). Un totale del 17,5%, 16,8% e 11,4% dei soggetti avevano rispettivamente granuloma, lesioni cicatriziali e lesioni dei tessuti molli/ossa evidenziato in almeno una valutazione. Circa il 55% dei soggetti avevano almeno un quadro di AN ed il 18,5% un quadro di AS durante la valutazione.

La correlazione nello stesso soggetto era più alta per il granuloma (r = 61 per lo stesso radiologo; r = 0,56 per radiologi differenti), seguita dalla fibrosi pleurica e da anormalità cardiache (Tabella 3). Il nodulo/massa aveva una correlazione relativamente bassa (0,24/0,22, rispettivamente), così come il versamento pleurico (0,13/0,13, rispettivamente). La correlazione nello stesso soggetto per una condizione, BPCO/enfisema, variava in maniera significativa con lo status di fumatore; le correlazioni (per lo stesso radiologo) aumentavano da 0,22 per i non fumatori a 0,38 per gli ex-fumatori a 0,51 per i fumatori attuali. La Tabella 3 mostra anche il valore di k per l'accordo tra lettori; questo oscilla da 0,27 a 0,66 per le alterazioni specifiche per AN.

Le raccomandazioni per l'invio erano relativamente non comuni per le valutazioni con quadro di AN. Soltanto il quadro relativamente raro di versamento pleurico determinava un significativo tasso di invio (56%) [Tabella 3].

La Tabella 4 mostra gli OR per età, sesso e storia di fumo per le principali alterazioni. Tutte le alterazioni avevano una prevalenza significativamente più alta nei soggetti anziani, tutte le alterazioni ad eccezione del granuloma erano maggiormente e significativamente prevalenti nei soggetti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile e tutte le alterazioni erano maggiormente e significativamente prevalenti nei fumatori attuali ed ex-fumatori rispetto ai non fumatori. Il fumo aveva l'effetto più alto sulla BPCO/enfisema, con OR di 4,7 per i fumatori attuali e di 1,8 per gli ex-fumatori. Una anamnesi positiva per enfisema alla valutazione di base era anche asso-

Tabella 3—*Prevalenza e stabilità delle maggiori alterazioni*

Alterazioni	Valutazioni riportate ≥ 1, %	% Percentuale di tutte le alterazioni	Correlazione tra soggetti*	κ di concordanza tra lettori	Invio raccomandato,†%
Granuloma	17,5	10,7	0,61/0,56	0,66	3
Cicatrice/fibrosi polmonare	16,8	8,2	0,40/0,36	0,49	7
Cardiache	9,1	4,4	0,47/0,39	0,46	15
BPCO/enfisema	5,8	2,5	0,38/0,30	0,35	6
Lesione dei tessuti molli/ossa	11,4	5,5	0,45/0,38	0,32	4
Fibrosi pleurica	7,4	3,6	0,47/0,41	0,44	9
Versamento pleurico	0,65	0,22	0,13/0,13	0,27	56
Quadro tipo AN	54,8	34,5	0,50/0,42	0,51	7
Nodulo/massa	15,5	6,2	0,24/0,22	0,57	
Quadro tipo AS	18,5	7,5	0,25/0,22	0,57	

*Significa lo stesso radiologo/radiologi differenti.
†Alla prima alterazione identificata; soggetti con quadro AS venivano esclusi.

ciata ad un quadro di BPCO/enfisema alle RXT (25% dei soggetti) rispetto alle alterazioni di BPCO/enfisema (5% dei soggetti).

La Tabella 5 mostra gli HR associati con i reperti dei vari esami. Le lesioni cicatriziali (HR, 2,0) e le altre alterazioni di tipo AN (HR, 1,5) erano associate significativamente con l'incidenza di cancro polmonare. La BPCO mostrava un HR non significativo di 1,5 (intervallo di confidenza, IC del 95% da 0,9 a 2,5). Un quadro complessivo di AN determinava un incremento significativo di HR di 1,8.

In riferimento alla mortalità complessiva (mortalità non correlata al cancro polmonare), le anormalità cardiache (HR, 2,1), la BPCO (HR, 1,7), il versamento pleurico (HR, 2,3), le lesioni cicatriziali (HR, 1,4) e gli altri quadri di AN (HR, 1,4) determinavano un incremento significativo dell'HR così come i dati complessivi delle valutazioni AN (HR, 1,6). Nei controlli per le alterazioni di tipo AN, il riscontro di un quadro di AS era associato anche ad un incremento significativo del rischio di mortalità (HR, 1,6). Per quanto concerne la mortalità cardiovascolare, un notevole rischio significativo è stato riscontrato per le alterazioni cardiache (HR, 2,7), le lesioni cicatriziali (HR, 1,4), il versamento pleurico (HR, 2,5), le altre alterazioni di tipo AN (HR, 1,3) e AS (HR, 1,4), mentre per la mortalità respiratoria un marcato e significativo rischio è stato riscontrato per la BPCO (HR, 3,7), le lesioni cicatriziali (HR, 3,3), le alterazioni cardiache (HR, 2,1) e le altre alterazioni di tipo AN (HR, 2,0) e AS (HR, 2,3). Un quadro generico di tipo AN determinava un incremento molto ampio del rischio di mortalità respiratoria (HR, 5,5; IC del 95%, da 3,4 a 8,8).

Discussione

Le alterazioni non correlate al cancro sono abbastanza prevalenti alle RXT. Il granuloma, la condizione maggiormente prevalente, non ha comportato un incremento del rischio di cancro polmonare o di mortalità. D'altro canto, le altre condizioni che erano relativamente comuni, come la BPCO/enfisema, le anormalità cardiache e le lesioni cicatriziali/fibrosi polmonare hanno determinato un incremento sia del rischio di cancro polmonare che di mortalità complessiva.

Abbiamo riscontrato un HR per cancro polmonare associato alle lesioni cicatriziali/fibrosi polmonare di 2,0 ed un HR di 1,8 per le alterazioni di tipo AN in

Tabella 4—*Effetto dell'età, del sesso e del fumo sulla prevalenza delle alterazioni maggiori**

Alterazioni	Età 70-74 vs 55-59 anni	Maschi vs femmine	Attuali vs non fumatori	Ex vs non fumatori
Granuloma	1,4 (1,3–1,5)	0,95 (0,9–1,0)	1,2 (1,1–1,25)	1,1 (1,05–1,2)
Cicatrici/fibrosi polmonare	2,4 (2,3–2,6)	1,2 (1,1–1,3)	1,7 (1,6–1,8)	1,3 (1,2–1,4)
Cardiache	3,0 (2,8–3,3)	1,3 (1,2–1,4)	0,9 (0,8–1,0)	1,0 (0,9–1,1)
BPCO/enfisema	2,5 (2,2–2,7)	1,1 (1,03–1,2)	4,7 (4,2–5,2)	1,8 (1,7–2,0)
Ossa/tessuti molli	1,8 (1,7–1,9)	1,1 (1,07–1,2)	0,9 (0,8–0,97)	0,97 (0,9–1,02)
Fibrosi pleurica	2,4 (2,2–2,6)	1,6 (1,5–1,7)	1,8 (1,6–2,0)	1,3 (1,2–1,4)
Versamento pleurico	3,1 (2,3–4,2)	1,9 (1,5–2,3)	1,8 (1,4–2,2)	1,1 (0,9–1,3)
Nodulo/massa	1,5 (1,4–1,6)	1,1 (1,04–1,13)	1,7 (1,6–1,8)	1,3 (1,2–1,4)

*Valori espressi come OR (IC del 95%).

Tabella 5—*Alterazioni maggiori e rischio di incidenza per cancro polmonare e mortalità non correlata al cancro**

Risultati della valutazione	Incidenza di cancro del polmone	Mortalità complessiva	Mortalità cardiovascolare	Mortalità respiratoria
Negativo	1,0 (referente)	1,0 (referente)	1,0 (referente)	1,0 (referente)
Cicatrice/fibrosi polmonare	2,0 (1,4–2,8)	1,4 (1,3–1,6)	1,4 (1,2–1,7)	3,3 (2,4–4,7)
BPCO/enfisema	1,5 (0,9–2,5)	1,7 (1,4–2,0)	1,1 (0,7–1,5)	3,7 (2,5–5,7)
Fibrosi pleurica	1,3 (0,8–2,1)	1,0 (0,9–1,3)	0,9 (0,7–1,2)	1,0 (0,5–1,7)
Versamento pleurico	3,4 (0,8–13,8)	2,3 (1,5–3,4)	2,5 (1,5–4,3)	0,8 (0,1–6,1)
Alteraz. cardiache	0,7 (0,3–1,3)	2,1 (1,9–2,4)	2,7 (2,2–3,2)	2,1 (1,3–3,4)
Granuloma	0,9 (0,6–1,5)	1,0 (0,9–1,2)	0,9 (0,7–1,1)	1,4 (0,8–2,0)
Ossa/tessuti molli	1,0 (0,6–1,6)	1,2 (1,0–1,4)	1,2 (0,9–1,5)	1,3 (0,8–2,2)
Altre alterazioni tipo AN	1,5 (1,05–2,2)	1,4 (1,2–1,6)	1,3 (1,1–1,6)	2,0 (1,4–3,0)
Quadro AS		1,6 (1,4–1,8)	1,4 (1,1–1,7)	2,3 (1,5–3,5)
Quadro AN	1,8 (1,3–2,4)	1,6 (1,5–1,7)	1,6 (1,3–1,8)	5,5 (3,4–8,8)

*Valori espressi come HR (IC del 95%).
†Escluso il cancro del polmone.

generale. L'HR per la BPCO/enfisema (1,5) non è risultato statisticamente significativo; tuttavia, questa stima è stata derivata da un modello in cui la storia di enfisema era auto-compilata. Quando la storia di enfisema non era inclusa nel modello, l'HR per la BPCO/enfisema incrementava di 1,8, che era statisticamente significativo (p = 0,02). In prospettiva, l'HR del cancro polmonare associato con un quadro di tipo AS era approssimativamente di 14; come riportato nell'articolo che descrive i risultati basali dell'indagine di screening del cancro prostatico, polmonare, colon-rettale ed ovarico,[1] approssimativamente il 9% dei soggetti aveva un quadro di tipo AS ed il cancro polmonare era diagnosticato nel 2% dei casi entro un anno di screening.

Studi precedenti hanno anche dimostrato l'associazione tra fibrosi polmonare e cancro del polmone. Studi epidemiologici ed autoptici hanno evidenziato una prevalenza di cancro polmonare compresa tra il 10% ed il 31% in pazienti con fibrosi polmonare aspecifica.[7] Hubbard e coll.[8] hanno riscontrato un rischio relativo di cancro polmonare, tenendo sotto controllo il fumo, di 7,4 tra soggetti con fibrosi polmonare idiopatica.

La localizzazione delle alterazioni era rappresentata dalla regione alta, intermedia o bassa dell'emitorace destro o sinistro, o diffusamente in uno dei due emitoraci. Per le lesioni cicatriziali la localizzazione era marcatamente diffusa nel 10% degli esami eseguiti. Abbiamo riscontrato una correlazione significativa tra la localizzazione delle lesioni cicatriziali ed il rischio di incidenza di cancro polmonare e della mortalità complessiva. Per il cancro del polmone, l'HR era di 2,1 per le lesioni cicatriziali diffuse contro 1,4 per quelle non diffuse, mentre per la mortalità l'HR era di 1,7 per le lesioni cicatriziali diffuse contro 1,15 per quelle non diffuse. Abbiamo anche riscontrato una correlazione significativa tra la localizzazione delle lesioni cicatriziali e quella dei tumori polmonari. Tra i soggetti con lesioni cicatriziali in un singolo polmone che avevano la diagnosi di cancro polmonare entro 3 anni, il 72% di quelli con lesioni al polmone destro contro il 42% di quelli con lesioni al polmone sinistro presentavano un tumore nel polmone destro (p = 0,005).

In generale, in presenza di anormalità cardiache non venivano riscontrate alterazioni specifiche. Comunque, circa il 10% delle valutazioni di base dello screening utilizzava una prima versione di una scheda in cui la cardiomegalia poteva essere specificata. I dati tratti da questa prima versione della scheda suggeriscono che circa il 90% delle anormalità cardiologiche erano rappresentate dalla cardiomegalia. La cardiomegalia riscontrata in questo studio era generalmente basata su una stima del rapporto cardio-toracico. Hemingway e coll.[9] avevano evidenziato la correlazione tra mortalità e rapporto cardio-toracico nel Whitehall Study effettuato su impiegati statali maschi in Gran Bretagna. La frequenza del rapporto corretto per l'età per il più alto o più basso quintile del rapporto cardio-toracico era di 1,38 per tutte le cause di morte, 2,11 per la mortalità cardiovascolare e 1,73 per la mortalità cardiovascolare corretta per i vari fattori di rischio (pressione arteriosa e colesterolo totale). Nel nostro modello multivariato che ha preso in considerazione la storia di patologia cardiaca, l'età, il sesso ed altri fattori, gli HR per la mortalità complessiva e cardio-vascolare associati alle anormalità cardiache erano di 2,1 e 2,7 rispettivamente con un rischio in rapporto al sesso maschile e femminile simile. L'utilità della RXT nell'identificazione delle anormalità cardiache è stata recentemente valutata da Rayner e coll.[10] che hanno dimostrato che essa fornisce importanti informazioni predittive sul danno d'organo associato nei soggetti ipertesi. Il versamento pleurico riscontrato si è dimo-

strato essere un significativo fattore di rischio per la mortalità cardio-vascolare (HR, 2,5); questo sembra essere legato al fatto che esso è sintomo di insufficienza cardiaca congestizia.

Oltre alle alterazioni di tipo AN associate ad un'aumentata mortalità, abbiamo riscontrato che prendendo in esame il fumo ed altre covariate, il quadro radiografico di tipo AS era indipendentemente associato con una mortalità complessiva (mortalità non correlata al cancro) [HR, 1,6], mortalità respiratoria (HR, 2,3), e mortalità cardiovascolare (HR, 1,4). Una parte di questo rischio eccessivo per la mortalità complessiva può essere dovuto a metastasi non polmonari interpretate come dati positivi all'esame di screening. L'HR della mortalità per cancro (esclusa la mortalità per cancro polmonare) associato con un quadro del tipo AS era di 1,95 (IC del 95%, da 1,5 a 2,5), mentre l'HR della mortalità non correlata al cancro era di 1,45 (IC del 95%, da 1,24 a 1,70). Non risulta chiaro il motivo per cui i dati di screening positivo erano associati ad una eccessiva mortalità non correlata al cancro o in maniera specifica alla mortalità respiratoria.

Il centro di screening del St. Louis, MO, riportava i granulomi con una frequenza notevolmente più elevata (52% di tutte le valutazioni) rispetto a quella di altri centri (2%-12%). Poiché il Missouri è noto per una alta percentuale di casi di istoplasmosi, tale elevata frequenza può essere in gran parte attribuita ad un marcato effetto geografico.[11]

Le correlazioni negli stessi soggetti per tutte le anormalità non correlate al cancro ad eccezione del versamento pleurico hanno un range da 0,35 a 0,6, indicando un livello intermedio di riproducibilità nel tempo. Le correlazioni venivano soltanto marginalmente incrementate quando lo stesso radiologo interpretava tutte le immagini. Il versamento pleurico è noto essere un reperto transitorio, quindi la bassa correlazione non è sorprendente. Interessante notare che il dato di nodulo/massa, che indica il sospetto di cancro, mostrava una più bassa correlazione tra soggetti (approssimativamente 0,23) rispetto alle alterazioni non correlate con il cancro. I dati provenienti dal Lung Screening Study,[12] effettuato in due tempi, mostravano correlazioni tra soggetti di 0,26 per un quadro radiografico positivo (essenzialmente nodulo/massa) e 0,41 per un quadro TC spirale positivo. I valori del coefficiente κ di accordo tra lettori, riportati in questo studio per le alterazioni di tipo AN (da 0,27 a 0,62) sono nel range riportato in letteratura per le interpretazioni radiologiche. I valori di κ da 0,45 a 0,65 sono stati riportati per le interpretazioni radiologiche delle mammografie di screening.[13,14] Uno studio recente[15] sullo screening del tumore polmonare con la TC spirale ha evidenziato un coefficiente k approssimativamente di 0,35.

In conclusione, le diverse alterazioni comunemente identificate alle RXT comportano un marcato rischio di incidenza di cancro polmonare e di morti premature per malattie respiratorie e cardiovascolari. La sorveglianza ed il trattamento di queste alterazioni possono quindi essere clinicamente importanti.

Bibliografia

1 Oken MM, Marcus PM, Hu P, et al. Chest x-ray for lung cancer detection in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the baseline screening examination. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1832–1839

2 Church T. Chest radiography as the comparison for spiral CT in the National Lung Screening Trial. Acad Radiol 2003; 10:713–715

3 Graham S, Das GK, Hidvegi RJ, et al. Chest radiograph abnormalities associated with tuberculosis: reproducibility and yield of active cases. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6:137–142

4 Dement JM, Welch L, Bingham E, et al. Surveillance of respiratory diseases among construction and trade workers at Department of Energy nuclear sites. Am J Ind Med 2003; 43:559–573

5 Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, et al. Design of the Prostate, Lung, Colon and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. Control Clin Trials 2000; 21:273S–309S

6 Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. London, UK: Chapman and Hall, 1984

7 Artinian V, Kvale P. Cancer and interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med 2004; 10:425–434

8 Hubbard R, Venn A, Lewis S, et al. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis: a population based cohort study. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:5–8

9 Hemingway H, Shipley M, Christie D, et al. Cardiothoracic ratio and relative heart volume as predictors of coronary heart disease mortality. Eur Heart J 1998; 19:859–869

10 Rayner BL, Goodman H, Opie LH. The chest radiograph: a useful investigation in the evaluation of hypertensive patients. Am J Hypertens 2004; 17:507–510

11 Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT. Further observations on histoplasmin sensitivity in the United States. Am J Epidemiol 1973; 98:315–325

12 Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest x-ray screening for lung cancer. Lung Cancer 2005; 47:9–15

13 Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, et al. Variability and accuracy in mammographic interpretation using the American College of Radiology breast imaging reporting and data system. J Natl Cancer Inst 1998; 90:1801–1809

14 Elmore J, Wells CK, Lee CH, et al. Variability in radiologists' interpretations of mammograms. N Engl J Med 1994; 331: 1493–1499

15 Leader JK, Werfel TE, Fuhrman C, et al. Pulmonary nodule detection with low-dose CT of the lung: agreement among radiologists. AJR Am J Roentgenol 2005; 185:973–978

Effetto del trattamento con CPAP nasale sulla risposta ventilatoria ipossica ed ipercapnica nei pazienti con apnea ostruttiva del sonno*

Lucia Spicuzza, MD, PhD, FCCP; Luciano Bernardi, MD; Rossella Balsamo, MD; Nicola Ciancio, MD; Riccardo Polosa, MD, PhD; Giuseppe Di Maria, MD, FCCP

Background: **L'aumento di sensibilità del chemoriflesso periferico nei pazienti con apnea ostruttiva del sonno (OSAH) è associato ad attivazione del sistema nervosa autonomo e a risposte emodinamiche. La CPAP è un trattamento efficace per l'OSAH ma al momento si sa poco sui suoi effetti sulla sensibilità del chemoriflesso.**
Obiettivo: **Valutare l'effetto della CPAP nasale (n-CPAP) o del trattamento con placebo (sham n-CPAP) sul controllo ventilatorio nei pazienti con OSAH.**
Setting: **Laboratorio del sonno dell'Azienda Ospedaliera Garibaldi.**
Pazienti: **25 pazienti con OSAH di grado da moderato a severo.**
Protocollo: **I pazienti sono stati assegnati in modo random al trattamento effettivo con n-CPAP (pressione ottimale; n = 15) o al placebo, sham n-CPAP (pressione sub-ottimale di 1-2 cmH_2O; n = 10) secondo un disegno in doppio cieco per un mese. Sono stati effettuati test di re-breathing per valutare la risposta ventilatoria ipossica normocapnica e quella ipercapnica normossica in condizioni basali e dopo un mese di trattamento.**
Risultati: **Il trattamento con CPAP o sham n-CPAP non ha modificato la SaO_2% o la $PETCO_2$. Dopo un mese di trattamento con nCPAP, ma non con sham n-CPAP, si riduceva la risposta ventilatoria ipossica (per la n-CPAP la slope era 1,08 ± 0,02 l/min/%SaO_2 in condizioni basali e 0,53 ± 0,07 dopo il trattamento, p = 0,008) (per la sham n-CPAP la slope era 0,83 ± 0,09 e 0,85 ± 0,19 in condizioni basali e dopo un mese, rispettivamente). La risposta ipercapnica rimaneva invariata dopo un mese in entrambi I gruppi. Dopo una singola notte di trattamento con n-CPAP non si osservava alcuna modificazione della risposta ipossica e ipercapnica.**
Conclusioni: **Lo studio dimostra che la risposta ventilatoria all'ipossia si reduce durante il trattamento cronico, ma non acuto, con n-CPAP. IL riadattamento della sensibilità periferica all'ossigeno potrebbe essere un effetto collaterale della ridotta attività simpatica e dell'aumento della sensibilità barocettoriale oppure un meccanismo CPAP-correlato che induce di per se la riduzione dell'attivazione autonomica**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 4:25-30)

Parole chiave: apnea ostruttiva del sonno (OSAH); pressione nasale positiva in continuo (n-CPAP)

Abbreviazioni: AHI = indice apnea-ipopnea; BMI = indice di massa corporea; CPAP = pressione positiva continua delle vie aeree; nCPAP = pressione positiva continua nasale; NS = non significativo; OSA = apnea ostruttiva del sonno; $PETCO_2$ = PCO_2 di fine espirazione; SaO_2% = saturazione di ossigeno

È stato dimostrato che nei pazienti con apnea ostruttiva del sonno (OSAH) sono presenti alterazioni della risposta ventilatoria con possibili interazioni con la funzione cardiovascolare e possibile aumento del rischio cardio-vascolare.[1] Gli studi[2,3] sulla sensibilità del chemoriflesso periferico hanno riportato risultati contrastanti in quanto il chemoriflesso risultava aumentato, diminuito o invariato. Tuttavia nella maggior parte dei casi questi studi erano inficiati dalla presenza di fattori confondenti come per

esempio l'ipertensione arteriosa e il diabete, che sono presenti in molti di questi pazienti e che notoriamente influenzano la risposta ventilatoria. Narkiewicz e coll. hanno dimostrato per la prima volta che nei pazienti con OSAH la risposta ventilatoria periferica all'ipossia è aumentata in assenza di fattori confondenti. L'aumento del chemoriflesso periferico era associato ad un potenziamento selettivo della risposta autonomica ed emodinamica.[3] L'applicazione di una pressione nasale positiva continua (n-CPAP) rappresenta il trattamento di prima scelta per I pazienti con OSAH, poichè reduce il numero degli eventi respiratori notturni, I sintomi e la morbidità cardiovascolare.[4,5]

Al momento non sono noti gli effetti della n-CPAP sul controllo ventilatorio nei pazienti con apnea del sonno. Poiché è noto che la n-CPAP riduce l'attivazione autonomica e l'attività[6] del bararoriflesso è possibile che uno dei meccanismi attraverso quale questa inibizione avviene sia la riduzione del chemoriflesso periferico.

Lo scopo di questo studio era pertanto quello di valutare l'effetto del trattamento regolare con n-CPAP sul controllo ventilatorio nei pazienti con apnea del sonno. Per fare ciò abbiamop studiato la risposta ipossica normocapnica e quella ipercapnica normossica in condizioni basali e dopo un mese di trattamento, in un gruppo di pazienti con OSAH trattati regolarmente con n-CPAP e in un gruppo di pazienti trattati con sham n-CPAP (pressione subottimale), tutti in assenza di fattori confondenti.

Materiali e metodi

Pazienti

Abbiamo studiato in tutto 25 pazienti con apnea del sonno di grado moderato-severo ricoverati presso il nostro laboratorio del sonno (Tabella 1). Nessuno dei pazienti era in trattamento. I criteri di esclusione erano: presenza di ipertensione e/o altre malattie cardiovascolari, diabete, disordini tiroidei, malattie polmonari ostruttive/restrittive croniche, insufficienza respiratoria cronica e tabagismo. Nessuno dei pazienti aveva una storia di dipendenza da alcool o stupefacenti.

Protocollo

Dopo la diagnosi di apnea del sonno 15 pazienti venivano trattati con n-CPAP per un mese, dopo una notte di titolazione per stabilire la pressione di trattamento ottimale per abolire il russamento e gli eventi respiratori. Nel gruppo di controllo sono stati inclusi 10 pazienti che (dopo una notte di titolazione) venivano trattati con sham n-CPAP (pressione sub-terapeutica 1-2 cm H_2O) per un mese. Tutti i pazienti venivano informati del fatto che stavano partecipando a uno studio e davano il consenso informato. Lo studio era in doppio cieco per cui né pazienti né lo staff sapeva a che gruppo il paziente era stato assegnato. I pazienti erano coscienti del fatto che i tempi di attesa prima che il SSN assegnasse loro le n-CPAP era di circa 2 mesi pertanto essi non erano preoccupati del fatto di non venire trattati (se erano inclusi nel gruppo di controllo) per un mese. La risposta ventilatoria è stata valutata in condizioni basali e dopo un mese nei pazienti trattati e non trattati, al mattino. In un sottogruppo di pazienti (n = 6) la risposta ventilatoria è stata valutata dopo una singola notte di trattamento con n-CPAP alla pressione ottimale stabilita durante la titolazione. La compliance al trattamento è stata valutata usando un ventilatore in grado di registrare le ore di effettivo utilizzo del dispositivo, gli eventi respiratori e la pressione media. Inoltre a ciascun paziente è stato assegnato un diario per registrare le ore di utilizzo della n-CPAP ogni notte. Il protocollo è stato approvato da una commissione etica locale.

Polisonnografia

I pazienti sono stati sottoposti a una polisonnografia standard press o il nostro laboratorio del sonno usando un sistema computerizzato (Compumedic S-Series Sleep System, Abbotsford; Australia). Le fasi del sonno sono state identificate attraverso l'elettroencefalogramma (C3/A2 e C4/A1), elettrooculogramma e attraverso l'elettromiografia bipolare sub-mentale; tutte le registrazioni sono state ottenute attraverso elettrodi di superficie. La stadiazione del sonno è stata effettuata attraverso elettrodi di superficie.[7] Le escursioni toraciche e addominali sono state misurate attraverso bande induttive. Il flusso è stato determinato attraverso un termistore oro-nasale e la SaO_2 attraverso un pulsossimetro. L'elettrocardiogramma è stato monitorato attraverso elettrodi precordiali. Le apnee ostruttive sono state defiinite come la cessazione completa del flusso, in presenza di movimenti toraco-addominali per almeno 10 secondi, mentre le apnee sono state definite come la riduzione del flusso di almeno il 50% per almeno 10 secondi associata a riduzione della $SaO_2\% \geq 4\%$. Le apnee centrali sono state definite come la cessazione del flusso e dello sforzo respiratorio per almeno 10 sec. L'indice di apnea-ipopnea (AHI) è stato definito come il numero di apnee-ipopnee per ora di sonno. La diagnosi di apnea del sonno è stata posta quando l'AHI era superiore a 5 (lieve quando AHI < 20, moderato quando 20 < AHI < 50 e severo quando AHI > 50).

Risposta ventilatoria ipossica ed ipercapnica

I test di rebreathing sono stati effettuati in un circuito chiuso a livello del mare a 21°C e al 60% di umidità relativa. I soggetti (ai quali era stato chiesto di non fumare o bere caffè per almeno due ore prima del test) erano seduti e connessi ad un boccaglio,

*Dal Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica (Drs. Spicuzza, Balsamo, Polosa, e Di Maria), Sezione di Malattie Respiratorie, Università di Catania, Catania; Unità Operativa di Clinica Pneumologica e Medicina Respiratoria del Sonno (Dr. Ciancio), Azienda Ospedaliera Garibaldi, Catania; e Dipartimento di Medicina Interna e Patologia (Dr. Bernardi), IRCCS S. Matteo, Università di Pavia, Pavia, Italia.
Nessuno degli autori ha conflitto d'interessi da dichiarare.
Manoscritto ricevuto il 30 novembre 2005; revisione accettata il 28 febbraio 2006.
La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).
Corrispondenza: Lucia Spicuzza, MD, Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Sezione di Malattie Respiratorie, Via Passo Gravina 187, 95125 Catania, Italy; e-mail: luciaspicuzza@tiscali.it

(CHEST 2006; 130:774-779)

Tabella 1—*Dati demografici e clinici dei pazienti (media ±SD)

Variabili	Pazienti trattati con CPAP	Pazienti con sham-nCPAP	Valore di p
Sesso (M/F)	12/3	8/2	
Età (anni)	55,9 ± 9,4	55,1 ± 9,3	NS
BMI, kg/m^2	31,1 ± 4,2	33,5 ± 5,5	NS
AHI, basale	55,3 ± 11,9	59,2 ± 17,3	NS
AHI durante nCPAP	2,1 ± 0,3	57,0 ± 8,6	< 0,0001
PaO_2, mm Hg	93 ± 17	94 ± 15,5	NS
$PaCO_2$, mm Hg	41 ± 3,4	42 ± 1,8	NS
FEV_1, % predetto	90,1 ± 8,9	88,2 ± 7,8	NS
FVC, % predetto	89,6 ± 8,9	87,5 ± 7,9	NS
SBP, mm Hg	145,4 ± 4,7	149,5 ± 7,2	NS
DBP, mm Hg	87,9 ± 4,6	85,0 ± 3,8	NS
Frequenza cardiaca, b/min	64,8 ± 3,6	63,6 ± 2,3	NS
Pressione della CPAP, cmH_2O	9,0 ± 1,1	2	
Ore di CPAP/notte	6,0 ± 1,1	6,5 ± 2,4	NS

*SBP = pressione arteriosa sistolica; DBP = pressione diastolica.

come è stato da noi precedentemente descritto.[8-10] In breve, respirare in un circuito chiuso causa una progressiva riduzione della quantità di ossigeno inspirata e un aumento della CO_2, con aumento della ventilazione.Quando si studiava la risposta ventilatoria all'ipossia la CO_2 di fine espirazione ($PETCO_2$) era mantenuta costante ad un certo livello facendo passare l'aria all'interno di un circuito filtrante prima di tornare nella busta di plastica. Quando si studiava la risposta alla CO_2, la SaO_2 era mantenuta costante (96%).

Prima di ciascun test i soggetti respiravano aria ambiente attraverso lo stesso boccaglio per raccogliere i dati basali. In ciascuna condizione abbiamo monitorato in continuo la $PETCO_2$ con un capnografo collegato al boccaglio (COSMOplus, Novametrix, Wallingford, CT,) e la SaO_2%, attraverso un pulsossimetro (3740 Ohmeda, Englewood, CO). Il flusso è stato monitorato attraverso un pneumotacografo riscaldato Fleish (Metabo Epalinges, Switzerland), connesso a un trasduttore di pressione differenziale (RS part N395-257, Corby, UK), connesso in serie alla parte espiratoria del circuito di rebreathing.

Per ogni atto respiratorio sono state misurate la frequenza, il volume corrente e la ventilazione minuto con i corrispondenti valori di SaO_2%. La sensibilità del chemoriflesso ipossico ed ipercapnico è stata ottenuta dalla slope della regressione lineare tra ventilazione minuto vs SaO_2% o $PETCO_2$, rispettivamente.

Analisi statistica

I dati sono presentati come media ± SD. L'analisi statistica è stata effettuata usando il Graphpad Prism statistical package (San Diego, CA). Le differenze tra i gruppi sono state analizzate usando il t-test per dati non appaiati o l'ANOVA. Le differenze tra le variabili dello stesso gruppo sono state analizzate attraverso un t-test per dati appaiati.

Risultati

I dati demografici e funzionali erano simili nei due gruppi (BMI > 30 kg/m^2 in 8 di 15 pazienti trattati e in 9 di 10 controlli) e sono mostrati in Tabella 1. Le manovre di rebreathing hanno indotto una riduzione significativa (p < 0,01) della ventilazione minuto alla riduzione della SaO_2% o all'aumento della $PETCO_2$. La risposta ventilatoria ipossica normocapnica e la risposta ipercapnica normossica in condizioni basali erano simili nei due gruppi (Tabella 2).

Il trattamento con n-CPAP, ma non con sham n-CPAP, ha prodotto una significativa riduzione dell'AHI (da 55,3 ± 9,4 a 2,1 ± 0,3) con miglioramento dei sintomi diurni e notturni. Né l'uso della n-CPAP né quello della sham-nCPAP hanno modificato i valori diurni SaO_2% o $PETCO_2$, ed il peso dei pazienti rimaneva invariato. La risposta ventilatoria ipossica normocapnica si riduceva significativamente dopo un mese di trattamento con nCPAP (la slope era 1,08 ± 0,07 L/min/%SaO_2 in condizioni basali e 0,53 ± 0,2 dopo trattamento, p = 0,008) ma non con sham-CPAP (slope basale 0,83 ± 0,2 e 0,85 ± 0,5 dopo un mese, p = NS) (p < 0,01 ANOVA) (Tabella 2, Figura 1). La risposta ventilatoria ipercapnica normossica rimaneva invece invariata nei pazienti trattati (la slope era 1,22 ± 0,3 L/min/mmHg $PETCO_2$ in condizioni basali e 1,22 ± 0,3 dopo un mese, p = NS) e non trattati (basal slope basale era 1,0 ± 0,3 e 1,22 ± 0,3 dopo un mese, p = NS Tabella 2). In un gruppo di soggetti normali (AHI < 5, n = 10) simili per BMI (30 ± 1,0 kg/m^2) ed età (54 ± 3,0 anni) la slope media era 0,60 ± 0,1 L/min/%SaO_2 (range 0,2-1,1).

Per valutare un possibile effetto acuto della n-CPAP sul controllo ventilatorio in un sottogruppo di pazienti la risposta ventilatoria è stata valutata dopo una singola notte di trattamentoo con n-CPAP a pressione terapeutica ottimale. Sebbene una singola notte di trattamento inducesse una significativa riduzione dell'AHI non sono stati osservati cambiamenti nella risposta ipossica normocapnia (slope 0,90 ± 0,2 L/min/%SaO_2 in condizioni basali e 1,0 ± 0,2 dopo una singola notte di trattamento, p = NS, n = 6).

Tabella 2—*Dati respiratori**

Variabili	Trattamento con n-CPAP			Trattamento con sham n-CPAP		
	Basale	Dopo 1 mese	Valore di p	Basale	Dopo 1 mese	Valore di p
Risposta ventilatoria ipossica normocapnica						
Slope, L/min/SaO_2%	1,08 ± 0,07	0,53 ± 0,2	0,008	0,83 ± 0,2†	0,85 ± 0,5	NS
SaO_2%						
Base	96,6 ± 0,7	96,8 ± 0,7	NS	96,5 ± 0,3	96,1 ± 6,2	NS
Fine-rebreathing	83,2 ± 5,0	80,8 ± 4,6	0,03	84,3 ± 2,4	84,5 ± 7,7	NS
$PETCO_2$, mm Hg						
Base	40,9 ± 1,9	39,7 ± 2,3	NS	42 ± 2,4	43,1 ± 4,3	NS
Fine-rebreathing	40,2 ± 2,3	40,5 ± 2,3	NS	42 ± 2,4	42,1 ± 7,4	NS
VE, L/min						
Base	10,7 ± 1,9	11,0 ± 7,0	NS	9,7 ± 4,3	11,5 ± 3,7	NS
Fine-rebreathing	24,6 ± 4,6	20,3 ± 5,2	0,004	21,0 ± 4,3	22,5 ± 10,4	NS
Risposta ventilatoria ipercapnica normossica						
Slope, L/min/mm Hg $PETCO_2$	1,22 ± 0,3	1,22 ± 0,3	NS	1,0 ± 0,3†	1,20 ± 0,6	NS
SaO_2%						
Base	96,8 ± 0,7	97,1 ± 0,7	NS	97,0 ± 0,3	97,4 ± 0,6	NS
Fine-rebreathing	96,8 ± 0,7	96,8 ± 0,7	NS	97,0 ± 4.9	97,5 ± 0,6	NS
$PETCO_2$, mm Hg						
Base	42,8 ± 3,0	42,0 ± 3,4	NS	43,0 ± 3,1	41,6 ± 2,4	NS
Fine-rebreathing	54,7 ± 8,5	56,5 ± 5,0	NS	53,1 ± 3,1	53,0 ± 5,8	NS
VE, L/min						
Base	9,8 ± 3,0	10,1 ± 5,4	NS	9,8 ± 3,1	12,0 ± 3,1	NS
Fine-rebreathing	28,1 ± 13,1	24,4 ± 8,5	NS	20,5 ± 5,4	26,0 ± 7,7	NS

*I dati sono presentati come medie ± DS.
†Non significativo vs slope basale dei pazienti trattati con n-CPAP.

Discussione

In questo studio abbiamo dimostrato che il trattamento regolare per un mese con n-CPAP reduce la risposta ventilatoria all'ipossia ma non all'ipercapnia nei pazienti con apnea del sonno di grado moderato-severo. Secondo le nostra conoscenze questo è il primo studio controllato verso placebo (sham n-CPAP) e che esclude le co-morbidità. Una prima osservazione è che il trattamento con n-CPAP nei pazienti con OSAH tutti eucapnici) non ha modificato la ventilazione minuto basale la SaO_2 e la $PETCO_2$, pertanto è chiaro che i cambiamenti del chemoriflesso non riflettono semplicemente i cambiamenti dei gas ematici. Inoltre possiamo escludere l'effetto di fattori confondenti quali l'ipertensione o il diabete che sono comuni nei pazienti con apnea del sonno e che influenzano risaputamene la risposta ventilatoria.[11] Abbiamo escluso anche l'effetto del fumo di sigaretta, che di per se aumenta la sensibilità del chemoriflesso e non abbiamo osservato cambiamenti nel BMI in un mese, altra potenziale causa di alterazione del controllo ventilatorio. Sebbene molti studi sul chemoriflesso periferico nell'OSAH abbiano portato risultati contrastanti,[12] l'unico

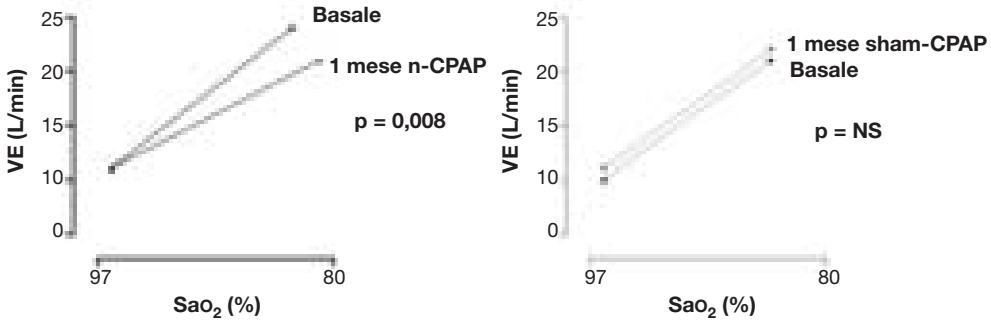


Figura 1. Effetto di un mese d trattamento con n-CPAP (sinistra) o sham n-CPAP sulla risposta ventilatoria ipossica normocapnica.

studio[3] controllato per i fattori confondenti ha dimostrato che la sensibilià del chemoriflesso periferico, ma non di quello centrale, è aumentata nei pazienti eucapnici con OSAH. La nostra osservazione, che il ripristino di una condizione respiratoria normale durante la notte ottenuta con la CPAP determina la riduzione del chemoriflesso periferico, ma non centrale, in qualche modo è consistente con i risultati di questo precedente studio.[3] Il meccanismo dell'alterata sensibilità del chemoriflesso ipossico e il rispristino durante CPAP sono fenomeni sconosciuti. La spiegazione più probabile è che gli episodi di ipossia intermittente possano alterare o risettare la sensibilità dei corpi carotidei e questo è supportato da diverse evidenze. L'esposizione cronica all'ipossia intermittente aumenta la risposta dei chemocettori e quella ventilatoria negli animali e nell'uomo.[13] Inoltre studi fisiologici hanno dimostrato che l'ipossia intermittente acuta, ma non l'ipossia cronica, inducono un aumento a lungo termine delle scariche dei motoneuroni respiratori.[14] Dai modelli animali sembra che ciò sia dovuto non solo all'attivazione episodica dei neuroni chemoafferenti nel seno carotideo ma è attribuibile anche agli effetti dell'ipossia sul sistema nervoso centrale.[14] Inoltre è stato riportato che nei pazienti con OSAH la risposta ventilatoria ipossica isocapnica correla positivamente con il numero delle apnee e la Sa_{O_2} minima notturna.[15] per cui è possible che la normalizzazione dei livelli notturni di Pa_{O_2} possa determinare il ripristino della sensibilità dei corpi carotidei. Un altro possibile meccanismo è l'effetto dei ripetuti episodi di apnea sul controllo autonomico cardiovascolare. L'apnea del sonno determina infatti un aumento dell'attività nervosa simpatica e una riduzione della sensibilità del baroriflesso arterioso durante il giorno e la notte.[1,16,17] Esiste una influenza reciproca tra l'attività del baroriflesso e quella del chemoriflesso. Infatti nell'uomo l'attivazione del baroriflesso arterioso inibisce fortemente l'attività del chemoriflesso periferico, ma non di quello centrale. Del resto la stimolazione dei chemorecettori causa un aumento dell'attività simpatica (pertanto riduce la risposta vagale del baroriflesso).[6,12] Pertanto il trattamento con n-CPAP notturna, che risaputamente riduce l'attività simpatico[6] e aumenta il baroriflesso,[18] può essere associato ad una riduzione della sensibilità del chemoriflesso. Il coinvolgimento del controllo autonomico nella modulazione della risposta ventilatoria è ulteriormente confermato dal fatto che nel nostro studio la risposta ventilatoria ipercapnica non era influenzata dalla n-CPAP. Infatti nell'uomo l'attivazione del baroriflesso è strettamente correlata all'attivazione dei chemocettori periferici, ma non di quelli centrali.[19]

L'osservazione che la n-CPAP non ha influenzato la risposta ventilatoria ipercapnica, era in qualche modo attesa. È stato riportato che l'attività del chemoriflesso centrale non è alterata nei pazienti con apnea del sonno normocapnici[20] e il trattamento con n-CPAP può risettare la risposta ventilatoria ipercapnica nei pazienti OSAH ipercapnici, ma non in quelli eucapnici.[21]

Esistono pochi studi precedenti sull'effetto della n-CPAP sulla risposta ventilatoria e tutti producevano risultati contrastanti. In accordo con i nostri dati Tun e coll.[22] hanno dimostrato che la risposta ventilatoria ipossica si riduceva da 0,8 a 0,6 L/min/Sa_{O_2}% dopo due settimane di trattamento con CPAP, tuttavia questa riduzione era associata a una riduzione nei livelli basali di Pa_{CO_2} e ciò di per se può modificare la risposta ipossica.[19] Lin e coll.[23] hanno dimostrato che la CPAP aumentava la risposta ventilatori ipossica nei pazienti OSAH ipercapnici ma non in quelli eucapnici.

Dal nostro studio è chiaro che i cambiamenti nell'attività del chemoriflesso non si verificano acutamente dopo una singola notte di sonno con n-CPAP, anche in assenza di eventi respiratori e con scambi gassosis normali. Pertanto se i cambiamenti indotti dalla n-CPAP sul controllo chemoriflesso rappresentano una risposta di adattamento al ripristino di una condizione respiratoria normale (senza effetto della CPAP di per se) è chiaro che questo processo per instaurarsi richiede un periodo di tempo più lungo, da due settimane[22] a un mese, come dimostrato nel nostro studio. Punti di forza del nostro studio sono il fatto che i pazienti non erano affetti da co-morbidità in grado di influenzare la risposta ventilatoria e che i risultati erano controllati vs placebo. Inoltre tutti i pazienti erano di nuova diagnosi mai trattati prima. Una limitazione dello studio è che non abbiamo misurato la $P_{0,1}$ per valutare il drive respiratorio. Indubbiamente l'effetto della n-CPAP sulla risposta ventilatoria ipossica può aiutare a spiegare alcuni effetti clinici benefici di questo trattamento. Infatti la riduzione dell'attività simpatica e il potenziamento del baroriflesso è un importante meccanismo attraverso cui la CPAP riduce il rischio cardiovascolare. Pertanto considerando che il rapporto inverso tra chemoriflesso e baroriflesso è ormai ben noto, un possibile meccanismo attraverso il quale la CPAP riduce il rischio cardiovascolare è la modulazione del chemoriflesso periferico. Il riadattamento della sensibilità del chemoriflesso periferico all'ipossia può essere un effetto collaterale della ridotta attività simpatica e aumentata attività del baroriflesso, oppure può essere un meccanismo CPAP-correlato che di per se induce depressione dell'attività autonomica.

Bibliografia

1 Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. Ann Intern Med 2005; 142:187–197

2 Tafil-Klawe M, Thiele AE, Raschke F, et al. Peripheral chemoreceptor reflex in obstructive sleep apnea patients; a relationship between ventilatory response to hypoxia and nocturnal bradycardia during apnea events. Pneumologie 1991; 45(Suppl 1):309–311

3 Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, et al. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. Circulation 1999; 99:1183–1189

4 Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG. Nocturnal nasal-airway pressure for sleep apnea [letter]. N Engl J Med 1983; 309:112

5 Doherty LS, Kiely JL, Swan V, et al. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. Chest 2005; 127:2076–2084

6 Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, et al. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. Circulation 1999; 100:2332–2335

7 American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Sleep1997; 20:406–422

8 Milic-Emili J. Clinical methods for assessing the ventilatory response to carbon dioxide and hypoxia. N Engl J Med 1975; 10:864–865

9 Spicuzza L, Gabutti A, Porta C, et al. Yoga practice decreases chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia. Lancet 2000; 356:1495–1496

10 Bernardi L, Gabutti A, Porta C, et al. Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia and increases baroreflex sensitivity. J Hypertens 2001; 19:2221–2229

11 Bernardi L, Porta C, Gabutti A, et al. Modulatory effects of respiration. Auton Neurosci 2001; 90:47–56

12 Somers VK, Abbound FM. Chemoreflexes: responses, interactions and implications for sleep apnea. Sleep 1993; 16:S30–S34

13 Rey S, Del Rio R, Alcayaga J, et al. Chronic intermittent hypoxia enhances cat chemosensory and ventilatory responses to hypoxia. J Physiol 2004; 560(Pt 2):577–586

14 Mitchell GS, Baker TL, Nanda SA, et al. Intermittent hypoxia and respiratory plasticity. J Appl Physiol 2001; 90:2466–2475

15 Garcia-Rio F, Pino JM, Ramirez T, et al. Inspiratory neural drive response to hypoxia adequately estimates peripheral chemosensitivity in OSAHS patients. Eur Respir J 2002; 20:724–732

16 Spicuzza L, Bernardi L, Calciati A, et al. Autonomic control of heart rate during obstructive versus central apneas in sleep-disordered breathing. Am J Respir Crit Care Med 2002; 167:902–910

17 Somers VK, Dyken ME, Clary M, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest 1995; 96:1897–1904

18 Bonsignore MR, Parati G, Insalaco G, et al. Continuous positive airway pressure treatment improves baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:279–286

19 Spicuzza L, Porta C, Bramanti A, et al. Effect of the interaction between hypoxic and hypercapnic chemoreflex activation in the cerebrovascular and cardiovascular function [abstract]. Eur Respir J 2002; 20(Suppl 38):408s

20 Sin DD, Jones RL, Man GC. Hypercapnic ventilatory response in patients with and without obstructive sleep apnea: do age, gender, obesity, and daytime $PaCO_2$ matter? Chest 2000; 117:454–459

21 Berthon-Jones M, Sullivan CE. Time course of change in ventilatory response to CO_2 with long-term CPAP therapy for obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1987; 135:144–147

22 Tun Y, Hida W, Okabe S, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on awake ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia in patients with obstructive sleep apnea. Tohoku J Exp Med 2000; 190:157–168

23 Lin CC. Effect of nasal CPAP on ventilatory drive in normocapnic and hypercapnic patients with obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J 1994; 7:2005–2010

Gli effetti dell'indice di massa corporea sui volumi polmonari*

Richard L. Jones, PhD, FCCP; Mary-Magdalene U. Nzekwu, BSc

Razionale: **L'obesità è un argomento di grande rilevanza per la salute dei nord americani, ed ha un trend che la farà diventare un problema medico di sempre più grande rilevanza. Siccome l'obesità può causare sintomi respiratori, molti soggetti obesi si sottopongono a test di funzionalità polmonare (PFT). È risaputo che l'obesità causa riduzione dei volumi polmonari, ma non esiste uno studio con numerosi pazienti che mostra la correlazione tra indice di massa corporea (BMI) e i vari volumi polmonari.**
Disegno sperimentale: **Abbiamo raccolto i risultati di PFT svolti da 373 pazienti con normali valori di funzionalità polmonare ma con un'ampia variazione di BMI.**
Luogo: **I PFT sono stati svolti in due laboratori accreditati di funzionalità polmonare.**
Risultati: **È stata riscontrata una correlazione lineare tra BMI e capacità vitale e capacità polmonare totale, ma i valori medi sono rimasti tra gli intrvalli di riferimento anche per i pazienti con obesità patologica. Però la capacità funzionale residua (FRC) e il volume di riserva espiratoria (ERV) erano diminuiti esponenzialmente all'aumentare del BMI, cosicché i pazienti con obesità patologica respiravano con valori prossimi al loro volume residuo. Un dato importante è che le variazioni maggiori in FRC ed ERV si verificavano nei pazienti sovrappeso e con obesità leggera. Ad un BMI di 30 kg/m², l'FRC e l'ERV erano solo rispettivamente il 75% e il 45% dei valori per una persona con un BMI di 20 kg/m².**
Conclusioni: **Abbiamo dimostrato che il BMI ha effetti significativi su tutti i volumi polmonari, e i maggiori effetti sono su FRC e ERV, che si verificano a valori di BMI < 30 kg/m². I nostri risultati saranno d'ausilio ai clinici nell'interpretazione dei risultati dei PFT nei pazienti con normale funzionalità delle vie aeree.**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 4:31-37)

Parole chiave: indice di massa corporea; volumi polmonari; obesità, test di funzionalità polmonare

Abbreviazioni: ANOVA = analisi della varianza; BMI = indice di massa corporea; DLCO = capacità di diffusione del polmone per il monossido di carbonio; ERV = volume di riserva espiratoria; FRC = capacità funzionale residua; LLN = limite inferiore della normalità; PFT = test di funzionalità polmonare; RV = volume residuo; TLC = capacità polmonare totale; ULN = limite superiore della normalità; VC = capacità vitale

L'obesità è un argomento di grande rilevanza per la salute dei nord americani. C'è stato un trend stabile di aumento di obesità negli ultimi decenni,[1] con la previsione che il 20% della popolazione degli Stati Uniti sarebbe stata patologicamente obesa per l'anno 2010.[2] Esiste un simile trend in Canada.[3] L'obesità interferisce con molte aree della medicina clinica, inclusa la pneumologia, dove si discute se l'obesità è legata all'asma[4-5] oppure se l'obesità causa sintomi che semplicemente mimano l'asma,[11-12] a causa dei suoi effetti di diminuzione dei volumi polmonari e dell'aumento della resistenza delle vie aeree.[6-10] Lo scopo di questo studio non era di entrare nel dibattito asma obesità, ma molti soggetti obesi presentano sintomi che fanno pensare a malattie polmonari,[11-12] così molti di questi sono mandati dai loro medici di famiglia agli pneumologi per l'esecu-

*Dalla Pulmonary Division, University of dAlberta, Edmonton, AB, Canada.
Dr. Jones e Ms. Nzekwu non hanno ricevuto alcun supporto finanziario per questo studio, e non hanno alcun interesse finanziario nel campo di ricerca a cui appartiene lo studio.
Manoscritto ricevuto il 4 agosto 2005; revisione accettata il 22 febbraio 2006.
La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).
Corrispondenza: Richard L. Jones, PhD, FCCP, 2E4.42 WMC, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada T6G 2B7; e-mail: rjones@cha.ab.ca

(CHEST 2006; 130:827-833)

zione di test di funzionalità polmonare (PFT). Perciò, è importante capire la relazione tra l'indice di massa corporea (BMI) e la funzionalità polmonare per interpretare correttamente i PFT. Il nostro studio per la prima volta mostra la correlazione tra BMI e volumi polmonari.

Molti studi precedenti[7,10,13-16] hanno dimostrato che un aumentato peso corporeo diminuisce i volumi polmonari, ma molti degli studi precedenti erano piccoli: essi includevano soggetti con comorbilità come malattie cardio-vascolari,[17] o erano condotti con i soggetti in posizione supina.[7] Inoltre, alcuni lavori[12,16-19] hanno riportato solo risultati spirometrici o includevano solo due gruppi di soggetti: quelli con un basso BMI e quelli con un alto BMI.[13,14,20,21] Nonostante le diverse popolazioni di studio, si è concordi nell'affermare che l'obesità, anche quella patologica, ha un relativo piccolo effetto sulla capacità vitale (VC) o sulla capacità polmonare totale (TLC). Comunque, la capacità funzionale residua (FRC) e il volume di riserva espiratoria (ERV) possono essere gravemente diminuiti[14,15,17,20,22] come risultato della meccanica alterata della parete toracica nell'obesità.[21,23-26] Uno studio ha dimostrato che l'obesità leggera diminuisce l'FRC e ERV in pazienti con malattie cardio-vascolari,[17] ma altri autori[13,15,27] hanno dimostrato che è richiesta molta più grave obesità per far diminuire FRC e ERV. Altri[28] hanno studiato soggetti obesi prima e dopo perdita di peso indotta chirurgicamente, e hanno mostrato che la diminuzione del peso corporeo porta agli attesi effetti positivi sulla meccanica polmonare.

Noi abbiamo avuto molta esperienza nell'interpretare i PFT, e abbiamo scoperto che l'FRC è spesso diminuito nei pazienti che hanno soltanto un modesto aumento del BMI. Abbiamo anche osservato un'alta frequenza di funzionalità polmonare normale in molti pazienti obesi con asma che facevano uso di broncodilatatori. Questo non è inaspettato, in quanto un precedente rapporto[11] dal nostro istituto ha mostrato che l'obesità è associata con un alto rapporto FEV_1/FVC, mentre allo stesso tempo è associato con una più alta incidenza di uso di broncodilatatori. Abbiamo ipotizzato che in pazienti con un normale rapporto FEV_1/FVC ci sarebbe stata una significativa diminuzione nei volumi polmonari durante l'aumento del BMI, e che alcuni dei volumi polmonari sarebbe diminuiti per modesti valori di BMI.

Materiali e metodi

Tra ottobre 2004 e marzo 2005 abbiamo condotto uno studio retrospettivo per il quale avevamo precedentemente ottenuto l'approvazione del Comitato etico. I dati sono stati raccolti da due laboratori con identici body pletismografi. Sono stati selezionati 373 risultati di PFT sia per maschi che per femmine con età > 18 anni con normali valori di flussi espiratori forzati e con una storia di fumo < 10 pacchetti-anno. La maggior parte dei pazienti che sono stati analizzati ma non selezionati per questo studio, avevano una significativa ostruzione delle vie aeree, ma altri avevano una evidenza di malattie polmonari interstiziali o malattie cardio-vascolari e alcuni non sono riusciti a produrre valori riproducibili. In dettaglio, i pazienti che hanno partecipato a questo studio avevano le seguenti caratteristiche: BMI > 20 kg/m^2; 2) razza bianca; 3) assenza di diagnosi di malattie cardio-polmonari o della parete toracica, ma una diagnosi di asma era permessa: 4) rapporto FEV_1/FVC normale (90% del predetto)[29]; 5) normali flussi espiratori forzati al 75% del FVC, come derivato dai dati di Knudson e coll.[30] Il limite inferiore della normalità (LLN) è stato considerato come il 25% dell'FVC per sec. (LLN per flussi espiratori forzati al 75% del FVC per una persona con un FVC di 2 L sarebbe pari a 0,5 L/s.); 6) volume residuo (RV) sotto il limite superiore della normalità (ULN)[29]; 7) DLCO al di sopra dell'LLN[29] dopo correzione per i volumi alveolari del paziente secondo il metodo di Jonhson.[31] Sono stati considerati i valori DLCO al di sopra delL'ULN.

I due laboratori dove i PFT sono stati valutati e selezionati sono accreditati dall'Alberta College of Physicians and Surgeons. Prima dello studio entrambi i laboratori sono stati ispezionati da un Comitato del College composto da esperti nei test di funzionalità polmonare. Le ispezioni hanno incluso accertamento delle procedure di test, conoscenza tecnica, controllo delle infezioni, sicurezza, mantenimento delle registrazioni e accuratezza dell'interpretazione dei dati. Entrambi i laboratori usano sistemi Sensor Medics (Northridge,CA) V̇max 22, incluso un Autobox 6200 per misurare i volumi polmonari. Il software pletismografico è V̇max versione 06-1B (Viasys: Yorba Linda, CA), che corregge la calibrazione del volume per la taglia del paziente che viene testato. Tutti i pazienti giungevano al test con una richiesta di PFT per valutare la diagnosi, i sintomi e i farmaci. Durante i 5 mesi di selezione per questo studio, sono stati valutati circa 1700 test: da questo campione sono stati selezionati 373 pazienti. Abbiamo selezionato i pazienti secondo i criteri sopra elencati, e abbiamo suddiviso i risultati dei pazienti in categorie di BMI di 20-25 kg/m^2 (peso normale), > 20-25 kg/m^2 (sovrappeso), > 30-35 kg/m^2 (obesità lieve), > 35-40 kg/m^2 (obesità moderata) e > 40 kg/m^2 (obesità patologica).[32]

I volumi polmonari e il rapporto FEV_1/FVC sono rappresentati come percentuale del valore predetto con i valori predetti derivanti da uno studio di Gutierrez e coll.[29] Il valore ERV predetto è stato ottenuto sottraendo il valore RV predetto dall'FRC predetto.[29] Il valore TLC è stato determinato da FRC più capacità inspiratoria, e RV è stato determinato da TLC meno VC.

I risultati sono stati analizzati tramite regressione lineare o non lineare esponenziale per valutare gli effetti del BMI sui volumi polmonari. Le differenze tra i gruppi BMI sono state analizzate tramite analisi della varianza (ANOVA) con un'analisi Tukey post hoc. La significatività è stata considerata come $p < 0,05$ per tutti i test.

Risultati

I numeri di pazienti di sesso maschile e femminile in ogni gruppo di BMI sono mostrati nella Tabella 1. Ci sono meno uomini sia nel più basso che nei due più alti gruppi di BMI. Comunque, non c'erano differenze significative nelle linee di regressione tra uomini e donne per gli effetti del BMI su TLC, VC, RV, FRC, ERV o DLCO. Abbiamo perciò raggruppato i dati degli uomini e delle donne insieme.

Tabella 1—*Risultati di funzionalità polmonare per i diversi gruppi BMI

Variabili	Gruppi di BMI, kg/m²				
	20-25	25-30	30-35	35-40	> 40
Sesso					
Femmine	58	38	50	41	28
Maschi	35	40	42	26	15
Rapporto FEV_1/FVC	100,7 (5,6)	101,4 (5,5)	102,8 (4,9)	102,2 (5,9)	101,5 (4,2)
VC	97,6 (10,0)	97,2 (10,5)	92,2 (11,2)	91,1 (10,9)	87,9 (11,4)
TLC	98,7 (8,7)	96,9 (9,0)	93,1 (9,1)	92,0 (8,3)	88,1 (10,7)
RV	102,7 (15,9)	96,7 (18,3)	95,5 (16,4)	94,6 (16,3)	90,5 (17,2)
RV/TLC	29,6 (7,2)	30,5 (7,9)	32,1 (8,5)	32,6 (8,2)	31,0 (6,2)
FRC	103,1 (15,5)	89,2 (14,1)	78,3 (13,1)	72,2 (12,9)	66,6 (12,3)
FRC/TLC	52,9† (6,5)	46,2‡ (6,1)	42,6 (6,0)	44,4 (5,3)	42,2 (6,0)
ERV	95,6 (29,8)	72,3 (30,6)	42,4 (29,3)	29,3 (18,7)	24,6 (18,8)
DLCO	99,3 (10,9)	101,3 (10,7)	101,2 (11,3)	103,2 (12,4)	108,1† (8,5)

*I valori sono espressi come N. o percentuale media del predetto ± DS tranne per RV/TLC e FRC/TLC, che sono rapporti assoluti. I confronti tra gruppi di BMI per VC, TLC, RV, FRC e ERV sono illustrati nelle Figure 1 e 2.

†Per RV/TLC, FRC/TLC e DLCO, $p < 0,05$ confrontato con tutti gli altri gruppi di BMI.

‡Per RV/TLC, FRC/TLC e DLCO, $p < 0,05$ confrontato con i gruppi BMI adiacenti.

La Figura 1 mostra gli effetti del BMI su TLC, VC e RV. Il gruppo con BMI da 20 a 25 kg/m² non era significativamente differente dal gruppo con BMI da 25 a 30 kg/m² per nessuna di queste misure. Comunque, in tutti i casi il gruppo con BMI da 20 a 25 kg/m² aveva volumi polmonari significativamente maggiori rispetto ai gruppi con BMI > 30 kg/m². Il gruppo con BMI da 25 a 30 kg/m² aveva un TLC più alto rispetto ai pazienti con BMI > 35 kg/m² e una più alta VC rispetto a quei pazienti con BMI > 30 kg/m², ma non sono state riscontrate differenze nel RV tra nessuno dei gruppi BMI adiacenti. I più drastici effetti del BMI sono stati visti in relazione all'FRV e all'ERV (Figura 2). Sia per l'FRC sia per l'ERV c'erano differenze significative tra il gruppo con BMI da 20 a 25 kg/m² e tutti gli altri gruppi con BMI più alto, incluso il gruppo da 25 a 30 kg/m². Lo stesso gruppo aveva anche valori di FRC e ERV significativamente più alti rispetto ai gruppi con un BMI > 30 kg/m². Comunque, l'FRC nel gruppo con BMI tra 30 e 35 kg/m² non è risultato essere significativamente più alto rispetto al gruppo tra con BMI tra 35 e 40, e l'ultimo non era diverso dal gruppo con BMI > 40 kg/m². C'era però un valore di FRC significativamente più alto nel gruppo con BMI tra 30 e 35 kg/m² se confrontato con quei pazienti con BMI > 40 kg/m². I risultati erano simili per ERV.

La Figura 3 mostra la regressione lineare per i valori di DLCO, VC, TLC e RV. In tutti i casi c'era una relazione lineare significativa con il BMI, ma c'erano pochi pazienti i cui valori erano al di sotto del LLN per ognuno di questi volumi polmonari. Questo era vero anche per i pazienti con obesità patologica. C'era un leggero ma significativo aumento nella DLCO all'aumentare del BMI, ma c'erano pochi valori al di sopra dell'ULN.

Le regressioni per l'FRC e l'ERV erano esponenziali ed entrambe le regressioni erano altamente significative (Figura 4). I risultati mostrano che sia l'FRC che l'ERV diminuiscono nettamente per modesti valori di BMI. I soggetti con un BMI di 30 hanno un FRC che è l'84% rispetto al predetto e un ERV del 55% del predetto. Quei pazienti con un BMI di 40 respirano vicini al loro RV (il valore di ERV è solo il 28% del predetto).

La Tabella 1 mostra le medie combinate tra maschi e femmine in ogni gruppo di BMI per FEV_1/FVC, volumi polmonari e DLCO. Il rapporto RV/TLC non cambiava significativamente tra nessuno dei gruppi di BMI, ma il rapporto FRC/ TLC diminuiva nettamente tra il gruppo con BMI da 20 a 25 e il gruppo con BMI da 25 a 30. Confrontato al gruppo con BMI da 20 a 25, il rapporto FRC/TLC era significativamente più basso in tutti gli altri gruppi, e il gruppo con BMI da 25 a 30 aveva un rapporto FRC/TLC più alto rispetto al gruppo con BMI da 30 a 35. I gruppi con BMI più alti non erano significativamente diversi. Per quanto riguarda la DLCO, i gruppi da 20 a 25, da 25 a 30 e da 30 a 35 avevano valori medi leggermente ma significativamente minori rispetto al gruppo > 40.

DISCUSSIONE

I nostri risultati confermano i dati di molti altri autori[14,15,17,20,22] che hanno mostrato che i volumi polmonari, specialmente l'FRC e l'ERV, diminuiscono all'aumentare del peso corporeo. Il nostro studio

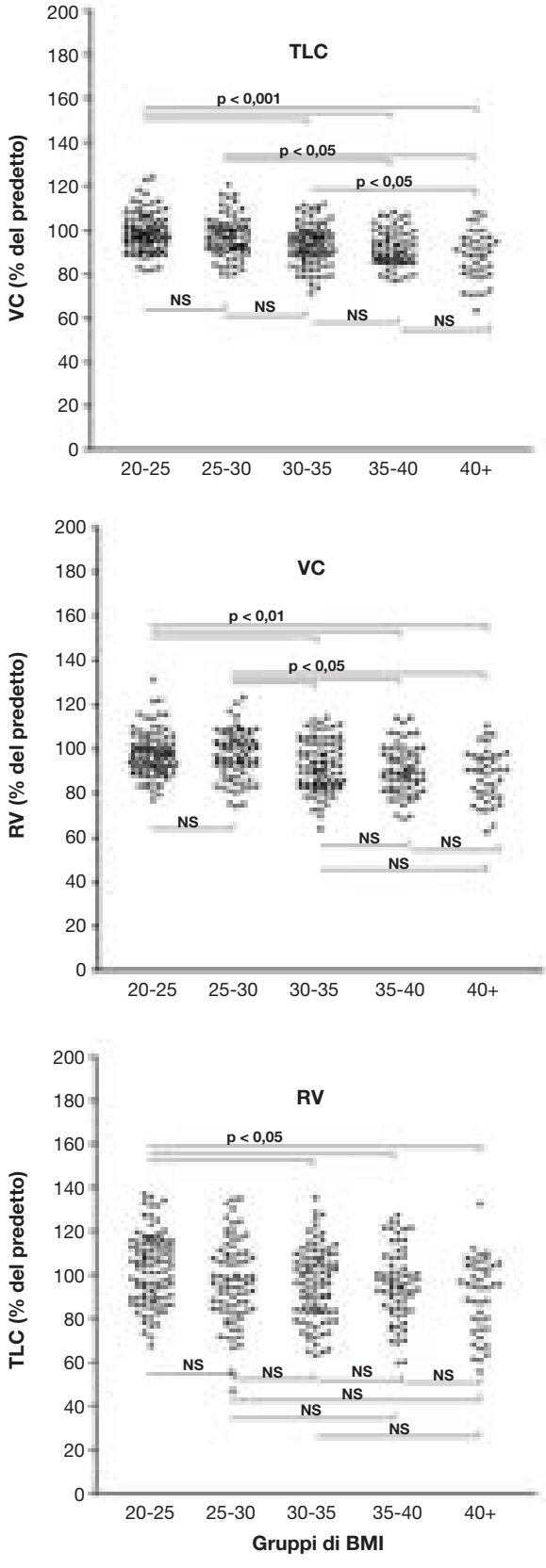


FIGURA 1. Effetti del BMI su TLC (*in alto*), VC (*al centro*) e RV (*in basso*). Le linee solide orizzontali sono i confronti tra i gruppi dai test post hoc e ANOVA. NS = non significativo (p > 0,05).

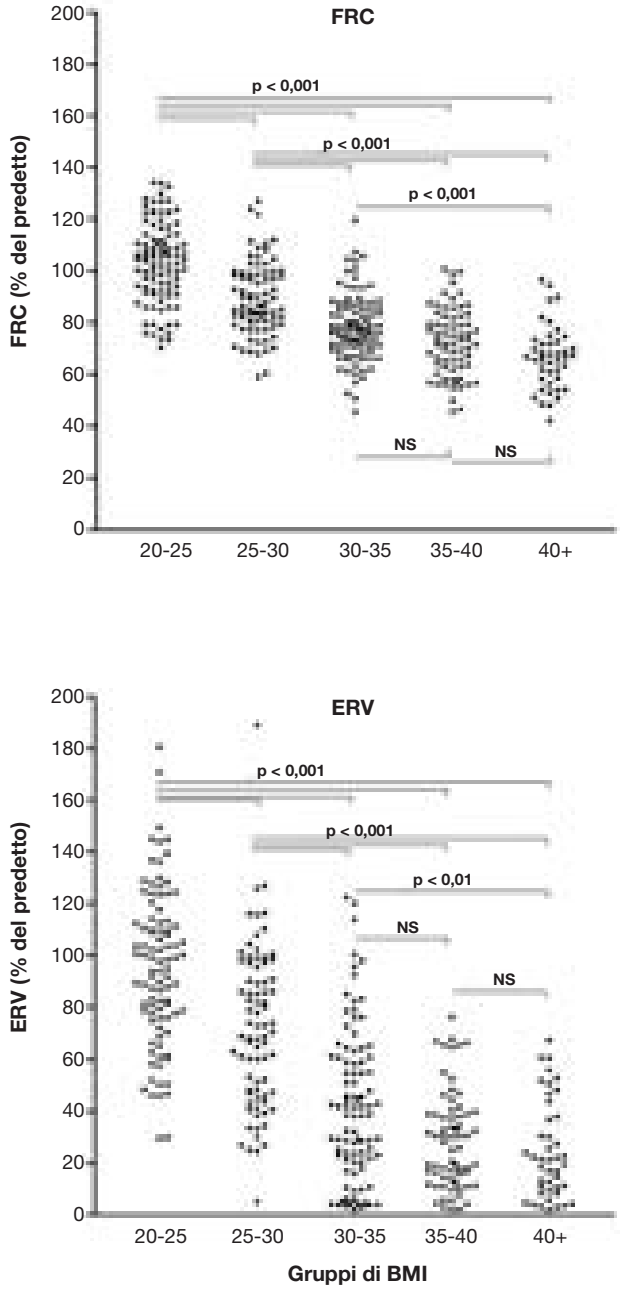


FIGURA 2. Effetti del BMI su FRC (*in alto*) e ERV (*in basso*). Le linee solide orizzontali sono i confronti tra i gruppi dai test post hoc e ANOVA. Vedi Figura 1 per la legenda delle abbreviazioni.

è unico in quanto mostra chiaramente gli effetti del BMI sui volumi polmonari. Questa informazione non è disponibile negli altri studi[7,10,13-16,20] che includevano piccole casistiche o gruppi BMI limitati. Un dato interessante dalle analisi di regressione è che l'FRC diminuiva dal 112% del predetto per un BMI di 20 al 84% del predetto per un BMI di 30. L'ERV diminuiva dal 118% del predetto al 55% del predetto quando il BMI aumentava da 20 a 30. Perciò l'FRC di una persona con BMI di 30, che è a me-

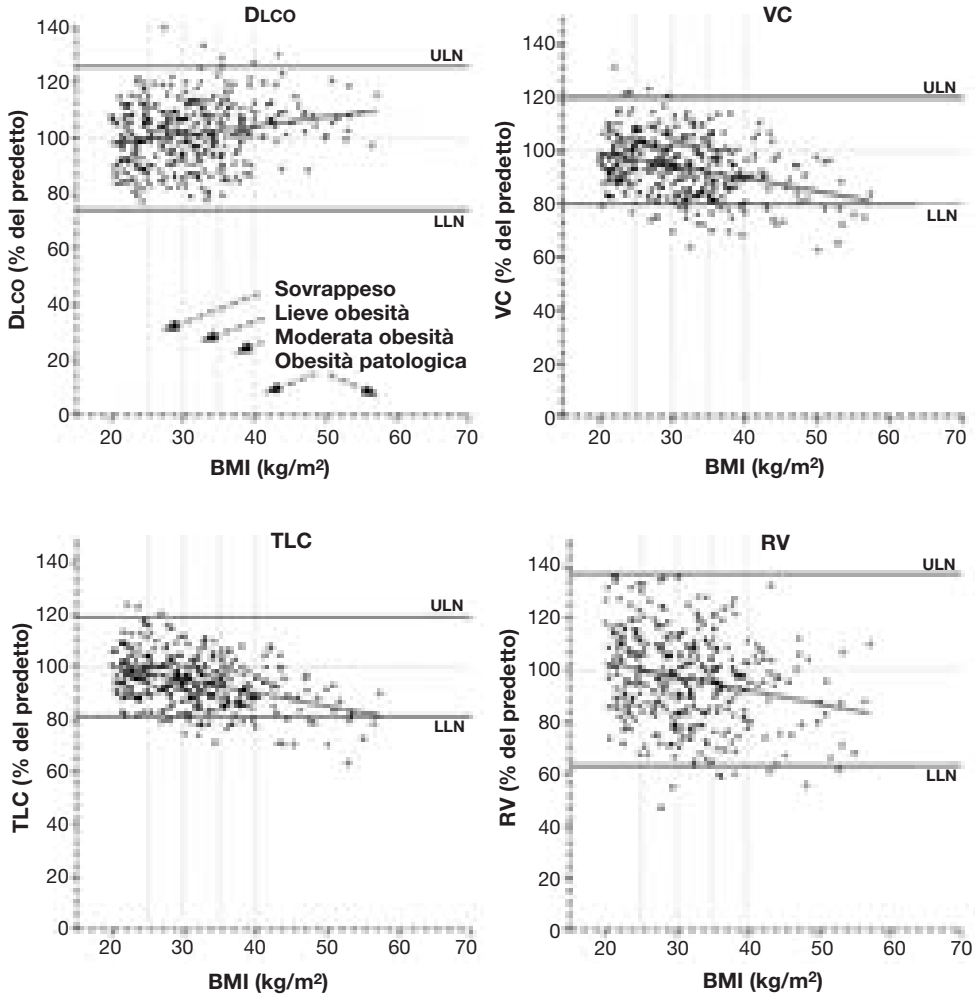


FIGURA 3. Regressione lineare tra BMI e DLCO (*in alto a sinistra*), VC (*in alto a destra*), TLC (*in basso a sinistra*) e RV (*in basso a destra*). In tutti i casi le regressioni erano significative ($p < 0,0001$). Le linee solide orizzontali indicano i valori ULN e LLN.[29] Le linee verticali tratteggiate separano le varie classificazioni di BMI, che sono definite nel grafico DLCO. Le pendenze delle rette di regressione lineare (% del pred./BMI) erano di 0,31-0,48-0,50 e -0,53 per DLCO, VC, TLC e RV, rispettivamente.

tà strada tra l'essere soprappeso e la lieve obesità,[32] è solo il 75%, e l'ERV è solo il 47% dei valori per una persona con un BMI di 20. In altre parole, una persona con un BMI di 30, se confrontata con un BMI di 20, ha già perso il 66% dell'FRC e il 70% dell'ERV di una persona con un BMI di 40. Un soggetto con un BMI di 35 ha perso l'86% dell'FRC e l'88% dell'ERV di una persona con un BMI di 40. Perciò c'è una rapida perdita di FRC e ERV dopo un modesto aumento di peso. La diminuzione esponenziale del valore di FRC all'aumentare del BMI è simile ai dati di Pelosi e coll.,[7] che hanno anche dimostrato che l'aumentare del BMI diminuisce l'FRC esponenzialmente. Comunque, Pelosi e coll.[7] hanno eseguito i loro studi su pazienti supini ed anestetizzati, e l'effetto assoluto del BMI sull'FRC nel loro studio era più grande rispetto ai nostri pazienti che sono stati studiati in posizione assisa.

La mancanza di un effetto significativo dell'aumento del BMI sul rapporto RV/TLC indica che RV e TLC diminuiscono proporzionalmente all'aumentare del peso corporeo. Comunque, il rapporto FRC/TLC diminuiva dal gruppo con BMI da 20 a 25 ai gruppi da 25 a 30 e da 30 a 35, segno che l'FRC è più influenzato dal BMI rispetto al TLC finché il BMI supera 35, dopodiché i valori di FRC e TLC diminuiscono proporzionalmente.

C'è una relazione tra FRC e resistenza delle vie aeree nell'obesità[7-10] e la conduttanza delle vie aeree è linearmente correlata all'FRC nell'obesità.[6] In base ai cambiamenti nell'FRC osservati nel nostro studio e confrontati con una persona con BMI di 20, la resistenza delle vie aeree aumenterebbe di approssimativamente del 33%, 49% e 62% per soggetti con valori di BMI di 30, 35 e 40; e questo potrebbe contribuire ai dati precedentemente pub-

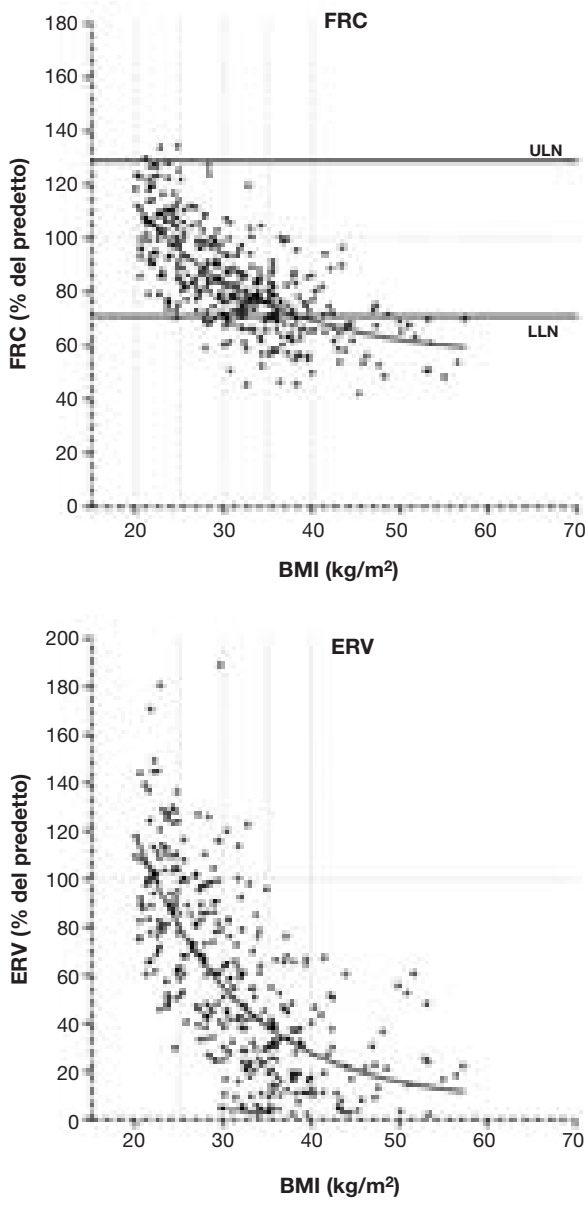


FIGURA 4. Regressioni esponenziali per FRC (*in alto*) e ERV (*in basso*). Le linee orizzontali per FRC sono i valori ULN e LLN medi per uomini e donne.[29] Il normale range dell'ERV non è disponibile. I valori r^2 sia per FRC che per ERV erano di 0,49 ($p < 0,0001$) e le equazioni meglio adattantesi erano le seguenti: FRC = 231,9 exp (-0,070 X BMI) + 55,2 e ERV = 587,8 exp (-0,083 X BMI) + 6,5. Le classificazioni per BMI sono le stesse della Figura 3.

blicati[11-12] su sintomi respiratori legati all'obesità.

I nostri risultati su una aumentata DLCO con BMI sono stati precedentemente riportati.[33] Però gli aumenti della DLCO erano minimi, e il nostro gruppo con BMI più elevato ha una DLCO media soltanto del 108% del predetto, che si trova nel range di normalità.

La nostra analisi di regressione coincide perfettamente con i valori normali di riferimento da noi utilizzati.[29] Per tutti i volumi polmonari (tranne ERV, che è stato predetto sottraendo il valore RV pred. dal FRC pred. per il quale il range di normalità non è disponibile), i nostri soggetti avevano quasi il 100% dei valori predetti per un BMI di 25, che era vicino a quello della popolazione di riferimento.[29]

Riassumendo, abbiamo dimostrato gli effetti dell'aumento del BMI sui volumi polmonari, e i nostri dati saranno utili ai clinici nell'interpretazione dei risultati dei PFT quando c'è una normale funzionalità delle vie aeree. Approssimando, i medici possono aspettarsi una diminuzione circa dello 0,5% del VC, TLC e RV per ogni aumento del BMI di una unità. Il valore di LCO aumenta circa dello 0,3% per ogni aumento del BMI di una unità. Per quanto riguarda l'FRC e l'ERV, i cambiamenti sono più drastici. Anche se le regressioni lineari tra BMI, FRC e ERV erano significative ($p < 0,0001$), la relazione esponenziale era molto più accurata nel mostrare la relativamente rapida diminuzione dell'FRC e dell'ERV nei pazienti soprappeso e con lieve obesità. Però usando la regressione lineare, l'FRC e l'ERV diminuirebbero approssimativamente del 3% e del 5%, rispettivamente, per ogni aumento del BMI di una unità da 20 a 30 kg/m^2. Per valori di BMI > 30, l'FRC e l'ERV diminuiscono entrambi circa dell'1% per ogni aumento del BMI di una unità. Con l'aumento del peso corporeo nel Nord America[1-3] e la relazione riportata tra l'FRC e la resistenza delle vie aeree,[6] i medici possono attendersi un aumento della frequenza di sintomi di dispnea.

L'impatto potenziale sui laboratori di funzionalità polmonare dovrebbe essere notevole in quanto al giorno d'oggi il 35% della popolazione degli U.S.A. è sovrappeso (BMI da 25 a 30), il 26% ha obesità da lieve a moderata (BMI da 30 a 40) ed il 5% è gravemente obeso con un BMI > 40 (dai dati di Hedley e coll.[34]). Perciò, due terzi della popolazione degli U.S.A. ha un valore dell'FRC diminuito.

Limitazioni dello studio

I nostri criteri di selezione erano basati in primis sui pazienti con un rapporto FEV_1/FVC normale, una DLCO al di sopra dell'LLN e nessuna storia clinica di patologia. È possibile che alcuni pazienti del nostro campione avessero malattie della parete toracica oltre all'obesità o che alcuni avessero malattie pleuriche o polmonari parenchimali che non erano state diagnosticate e che portavano ad una normale DLCO. Comunque, ogni paziente selezionato per lo studio è stato visitato dal medico di famiglia prima di essere testato, e non c'erano indicazioni all'esistenza di questo tipo di patologia. Anche se tutti i pazienti inclusi nel nostro studio avevano valori di flusso espiratorio forzato normali quando sono stati

testati, è possibile che alcuni di essi avessero asma reale e che la funzionalità delle vie aeree fosse normale quando sono stati testati. Però nessuno dei pazienti selezionati aveva un aumentato RV, che è un altro indicatore di patologia delle vie aeree periferiche.[35] Un'altra limitazione è che il nostro intero gruppo di studio era di razza bianca, e che quindi questi dati potrebbero non essere traslati ad altri gruppi etnici.

Bibliografia

1 Ogden CL, Fryar CD, Carroll MD, et al. Mean body weight, and body mass index, United States 1960–2002. Adv Data 2004; 347:1–17
2 Sharma AM. Managing weighty issues on lean evidence: the challenges of bariatric medicine. Can Med Assoc J 2005; 172:30–31
3 Tremblay MS, Katzmarzyk PT, Williams JD. Temporal trends in overweight an obesity in Canada, 1981–1996. Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26:538–543
4 Thomson CC, Clark S, Camargo CA. Body mass index and asthma severity among adults presenting to the emergency department. Chest 2003; 124:795–802
5 Ford ES, Mannino DM, Redd SC, et al. Body mass index and asthma incidence among USA adults. Eur Respir J 2004; 24:740–744
6 Zerah F, Harf A, Perlemuter L, et al. Effects of obesity on respiratory resistance. Chest 1993; 103:1470–1476
7 Pelosi P, Croci M, Ravagnam I, et al. The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics and gas exchange during general anesthesia. Anesth Analg 1998; 87:654–660
8 Ferretti A, Giampiccolo P, Cavalli A, et al. Expiratory flow limitation and orthopnea in massively obese subjects. Chest 2001; 119:1401–1408
9 King GG, Brown NJ, Diba C, et al. The effects of body weight on airway caliber. Eur Respir J 2005; 25:896–901
10 Watson RA, Pride NB. Postural changes in lung volumes and respiratory resistance in subjects with obesity. J Appl Physiol 2005; 98:512–517
11 Sin DD, Jones RL, Man SFP. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. Arch Intern Med 2002; 162:1477–1481
12 Schachter LM, Salome CM, Peat JK, et al. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. Thorax 2001; 56:4–8
13 Sahebjami H, Gartside PS. Pulmonary function in obese subjects with a normal FEV1/FVC ratio. Chest 1996; 110: 1425–1429
14 Sahebjami H. Dyspnea in obese healthy men. Chest 1998; 114:1373–1377
15 Ray CS, Sue DY, Bray G, et al. Effects of obesity on respiratory function. Am Rev Respir Dis 1983; 128:501–506
16 Collins LC, Hoberty PD, Walker JF, et al. The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. Chest 1995; 107:1298–1302
17 Jenkins SC, Moxham J. The effects of mild obesity on lung function. Respir Med 1991; 85:309–311
18 Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function. Chest 1997; 111:891–898
19 Canoy D, Luben R, Welch A, et al. Abdominal obesity and respiratory function in men and women in the EPIC-Norfolk Study, United Kingdom. Am J Epidemiol 2004; 159:1140–1149
20 Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, et al. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. Ann Intern Med 1990; 112:828–832
21 Naimark A, Cherniack RM. Compliance of the respiratory system in health and obesity. J Appl Phsyiol 1960; 15:377–382
22 Bedell GN, Wilson WR, Seebohm PM. Pulmonary function in obsess persons. J Clin Invest 1958; 37:1049–1060
23 Alexander JK, Amad KH, Cole VW. Observations on some clinical features of extreme obesity, with particular reference to cardiorespiratory effects. Am J Med 1962; 32:512–524
24 Cullen JH, Formel PF. The respiratory effects of extreme obesity. Am J Med 1962; 32:525–531
25 Barrera F, Reidenberg MM, Winters WL. Pulmonary function in the obese patient. Am J Med Sci 1967; 254:785–796
26 Luce JM. Respiratory complications of obesity. Chest 1980; 78:626–631
27 Ebeo CT, Benotti PN, Byrd RP, et al. The effect of bi-level positive airway pressure on postoperative pulmonary function following gastric surgery for obesity. Respir Med 2002; 96:672–676
28 Thomas PS, Cowen ER, Hulands G, et al. Respiratory function in the morbidly obese before and after weight loss. Thorax 1989; 44:382–386
29 Gutierrez C, Ghezzo RH, Abboud RT, et al. Reference values of pulmonary function tests for Canadian Caucasians. Can Respir J 2004; 11:414–424
30 Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, et al. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. Am Rev Respir Dis 1983; 127:725–734
31 Johnson DC. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (Kco) for alveolar volume. Respir Med 2000; 94:28–37
32 Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, et al. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960–1994. Int J Obes Relat Metab Disord 1998; 22:39–47
33 Saydain G, Beck KC, Decker PA, et al. Clinical significance of increased diffusing capacity. Chest 2004; 125:446–452
34 Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. JAMA 2004; 291:2847–2850
35 Rebuck AS, Read J. Assessment and management of severe asthma. Am J Med 1971; 51:788–798

L'ipotensione in Pronto Soccorso è un predittore di morte improvvisa inattesa intraospedaliera*

Uno studio prospettico di coorte

Alan E. Jones, MD; Vasilios Yiannibas, BS; Charles Johnson, BS; Jeffrey A. Kline, MD

Scopo: **La prevalenza e il significato prognostico dell'ipotensione non traumatica misurata in Pronto Soccorso (PS) non è stata studiata. Abbiamo ipotizzato che la ipotensione in PS conferisca un rischio di morte intraospedaliera.**
Disegno: **Studio prospettico di coorte.**
Ambito: **Vasto PS urbano con 115.000 prestazioni per anno.**
Partecipanti: **I pazienti non traumatizzati di PS di età > 17 anni ricoverati in ospedale sono stati identificati prospetticamente su un campione casuale di blocchi da 24 ore tra il 2004 e il 2005. Le "esposizioni" avevano almeno una PA sistolica (PAS) < 100 mmHg in PS; le "nonesposizioni" avevano la PAS ≥ 100 mmHg in PS. Le morti venivano classificate come improvvise e inattese da osservatori indipendenti usando criteri espliciti.**
Misure di outcome: **Le incidenze di mortalità venivano confrontate con intervalli di confidenza (IC), curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier e regressione logistica multivariata.**
Risultati: **Un totale di 4790 pazienti sono stati arruolati durante il periodo di studio, con 887 pazienti (19%) nel gruppo di esposizione. I pazienti esposti avevano più probabilità di morire in ospedale in confronto ai pazienti non esposti (8% vs 3%; IC 95% per la differenza di 5%, da 4 a 8%). I pazienti esposti avevano più probabilità di presentare una morte improvvisa inattesa in confronto con i pazienti non esposti (2% vs 0,2%, IC del 95% per la differenza di 1,8% da 1 a 3%). Le stime di Kaplan-Meier hanno dimostrato un aumento di mortalità nel gruppo esposto a tutti i tempi (log-rank test, p < 0,001). La regressione logistica multivariata ha evidenziato che l'esposizione all'ipotensione fosse un predittore indipendente di mortalità intraospedaliera (rapporto di probabilità, 2,0; IC del 95% da 1,3 a 2,8).**
Conclusioni: **L'ipotensione non traumatica è stata documentata nel 19% di un campione casuale di pazienti del PS ricoverati in ospedale. I pazienti esposti all'ipotensione avevano un rischio di morte significativamente aumentato di morte durante l'ospedalizzazione.**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 4:38-43)

Parole chiave: pressione arteriosa (PA); Pronto Soccorso; ipotensione; mortalità; stratificazione del rischio; shock

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; PS = Pronto Soccorso; OR = Odds Ratio (rapporto di rischio); PAS = pressione arteriosa sistolica

L'ipotensione arteriosa sintomatica evidenzia un profondo sovvertimento nella omeostasi emodinamica. Un ampio studio multicentrico[1] ha identificato l'ipotensione sistolica, definita come una pressione arteriosa sistolica (PAS) < 100 mmHg misurata nella fase di cura pre-ospedaliera, come una fattore di rischio significativo per la mortalità intraospedaliera in pazienti senza storia di trauma. Abbiamo recentemente dimostrato una mortalità intraospedaliera del 16% tra 200 pazienti di Pronto Soccorso (PS) ipotesi sintomatici, arruolati in un trial diagnostico controllato.[2] Nessuno studio pubblicato ha indagato la prevalenza o il significato prognostico dell'ipotensione arteriosa non traumatica rilevato in un

ampio campione, raccolto prospetticamente, privo di errori sistematici, di pazienti di PS.

In questo studio, quantifichiamo prospetticamente la prevalenza e gli esiti dei pazienti di PS ipotesi ricoverati in ospedale. Le ipotesi erano le seguenti: (1) in una popolazione di PS senza storia di trauma, la presenza di ipotensione arteriosa sistolica, definita come una PAS < 100 mmHg risulterà associata con un aumento significativo di mortalità intraospedaliera; (2) la mortalità intraospedaliera aumenterà con la gravità (profondità e durata) dell'ipotensione; e (3) se confrontata con un set predefinito di variabili predittrici in una analisi multivariata, l'ipotensione sistolica avrà un odds ratio (OR) corretto per errori significativo per la predizione della mortalità intraospedaliera.

Materiali e metodi

Abbiamo effettuato uno studio prospettico di coorte. Il disegno sperimentale è riassunto nella Figura 1. I pazienti erano assegnati a un gruppo in base al valore di PA registrato in PS: (1) il gruppo "esposto" richiedeva almeno una misurazione di PAS < 100 mmHg; e (2) il gruppo "non-esposto" richiedeva che tutte le misurazioni di pressione fossero ≥ 100 mmHg. La principale misura di outcome dello studio era la mortalità intraospedaliera. Lo studio è stato approvato dagli Institutional Review Board e Privacy Board del Carolinas Healthcare System prima dell'esecuzione dello studio.

Disegno sperimentale e pazienti

Tutti i soggetti sono stati arruolati dal PS al Carolinas Medical Center, un ospedale di insegnamento da 800 posti letto, centro di riferimento terziario con più di 100.000 prestazioni per anno. Criteri di inclusione erano l'età > 17 anni e il ricovero in ospedale dal PS. I criteri di esclusione erano i seguenti: (1) storia di trauma chiuso o penetrante; (2) ricovero in ospedale diretto o trasferimento da un'altra struttura o assenza di una valutazione completa in PS (la valutazione completa richiedeva una valutazione completa sia medica che infermieristica che genera un costo medico e di struttura); e (3) mancanza di misurazione o della registrazione dei parametri vitali in PS.

I pazienti sono stati arruolati da luglio 2004 a giugno 2005, divisi in quattro gruppi con una allocazione che consentisse un campionamento uguale durante tutte le stagioni: da giugno ad agosto, da settembre a novembre, da dicembre a febbraio e da marzo a maggio. I pazienti venivano arruolati durante periodi di 24 ore scelti da un campione standard casuale di periodi di 24 ore (dalle 12 A.M. alle 12 A.M.), comprendenti metà del numero dei giorni nel blocco, che risultava in un totale di 182 giorni di arruolamento.

Raccolta dati

Nei giorni di arruolamento, tutti i pazienti ricoverati in ospedale dal PS venivano identificati, interrogando il sistema di registrazione informatico dell'ospedale (HBOC Star Navigator; McKesson; Alpharetta, GA). Questa interrogazione generava un file di testo che conteneva i nomi dei pazienti, gli identificativi personali e ospedalieri, i dati demografici, la localizzazione ospedaliera, il servizio di ricovero, il momento di ingresso in PS e le disposizioni e tutti i gli esami di laboratorio richiesti in PS. Un autore confrontava manualmente ciascun dato elettronico con il foglio di ricovero di PS, per garantire la completezza.

Il mattino seguente ciascun giorno di arruolamento, un coordinatore della ricerca (V.Y.) scaricava questi dati in un formulario elettronico dedicato (e-form, programmato in linguaggio di marcatura ipertestuale con sovrapposizione attiva di pagina sul server) che permetteva l'immissione manuale di dati addizionali utilizzando un personal computer portatile palmare senza fili (Toshiba Portege M200; Toshiba America; New York, NY). In aggiunta, l'e-form veniva riempito manualmente con dati obbligatori provenienti dalla cartella medica del paziente in tempo reale, incluso il disturbo principale, le comorbilità, tutti i segni vitali con i tempi di raccolta e le terapie somministrate. Il software impediva che l'e-form venisse salvato con campi di dati vuoti, caratteri non senso o immissioni illogiche utilizzando valori predefiniti (ad es., l'intervallo del polso doveva essere tra 20 e 200/min, tutte le età tra 17 e 110 anni). Utilizzando il palmare, il formulario veniva salvato sul disco fisso, fino alla sincronizzazione, momento in cui il programma di polling (assemblamento) eseguiva il caricamento dei dati su un server web-based. Questo sistema ed il suo metodo di proteggere gli identificativi personali è stato descritto in precedenza.[3]

Abbiamo utilizzato un metodo di follow-up ciclico per stabilire l'esito di ciascun paziente. All'inizio di ciascun mese veniva lanciata una interrogazione del database per identificare i nuovi arruolamenti. Un numero unico di cartella clinica per paziente permetteva l'accesso ai dati di follow-up, archiviati in un database commerciale (HBOC Star Navigator).

Misure di esito ed analisi dei dati

La principale misura di esito (outcome) era la mortalità intraospedaliera. Esiti secondari comprendevano i seguenti: (1) l'incidenza di morti improvvise e inaspettate tra i gruppi; (2) la relazione tra il decile di PAS più bassa in PS e la mortalità intraospedaliera; (3) la relazione tra la durata dell'ipotensione in PS e la mortalità nel gruppo esposto; e (4) la sensibilità e specificità dell'ipotensione in PS e la mortalità intraospedaliera.

La morte improvvisa inattesa era determinata con una definizione pubblicata modificata.[4] In sintesi, questa definizione richiedeva un accordo tra due osservatori medici, senza conoscere

*Dal Department of Emergency Medicine, Carolinas Medical Center, Charlotte, NC.
Nessuno degli autori ha conflitto d'interessi da dichiarare.
Dr. Jones e Dr. Kline avevano pieno accesso a tutti i dati dello studio e hanno assunto la responsabilità per l'integrità dei dati e la precisione dell'analisi dei dati.
Questo lavoro è stato supportato da un Career Development Award da parte della Emergency Medicine Foundation e della Carolinas Health Services Foundation al Dr. Jones. Gli sponsor dello studio non hanno avuto ruolo nel disegno dello studio; nella raccolta, nell'analisi e nell'interpretazione dei dati; nell'estensione della relazione; o nella decisione di sottoporre il *paper* per la pubblicazione.
Manoscritto ricevuto il 25 marzo 2006; revisione accettata il 15 maggio 2006.
La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).
Corrispondenza: Jeffrey A. Kline, MD, Director of Research, Department of Emergency Medicine, 1000 Blythe Blvd, MEB 304D, Carolinas Medical Center, Charlotte, NC 28203; e-mail: jkline@carolinas.org

(CHEST 2006; 130:941-946)

Ospedale Giorno 1
Dimissione dall'ospedale
Esclusi i pazienti traumatizzati
Espo-sizioni n = 887
Tutti i pazienti di PS nel periodo luglio 2004-giugno 2005 N = 113.000
Campione casuale di giorni di arruolamento (182 giorni)
Tutti i pazienti ricoverati in ospedale
Revisione della documenta-zione ed estra-zione dei dati n = 4790
Follow-up dello stato vitale alla dimissione dall'ospedale n = 4790
Non espo-sizioni n = 3903

FIGURA 1. Diagramma di flusso dello studio.

la decisione dell'altro e del gruppo di assegnazione del paziente, utilizzando i seguenti criteri espliciti pubblicati: (1) età < 85 anni; (2) assenza di una patologia terminale definita che fosse specificamente documentata essere trattata con sole cure palliative; (3) assenza di cura in ospizio e (4) assenza di disposizioni a non rianimare. Si richiedeva che tutti e quattro i criteri fossero assenti perché la morte venisse indicata come improvvisa e inattesa. La durata dell'ipotensione in PS era determinata classificando i pazienti in tre gruppi: (1) transitoria, solo una PAS documentata < 100 mm Hg; (2) sostenuta, PAS < 100 mm Hg per ≥ 60 minuti consecutivi; (3) episodica, ipotensione in PS non categorizzata come transitoria o sostenuta.

I dati continui sono presentati come medie ± DS, e quando appropriato venivano confrontate per differenze statistiche usando il t test per dati non appaiati. I dati categorici sono riportati come proporzioni e intervalli di confidenza (IC) al 95% dove applicabile (Metodo Clopper-Pearson). I rischi relativi e i loro corrispondenti IC al 95% sono stati calcolati. La stima di sopravvivenza di Kaplan-Meier e il log-rank test per il confronto sono stati usati per l'analisi del tempo all'outcome principale. Per determinare i predittori indipendenti di morte intraospedaliera sono stati calcolati gli OR, utilizzando una regressione logistica con correzione iniziale per gli IC al 95%.[5] Quattordici variabili note come predittori di mortalità intraospedaliera sono state inserite nella analisi della regressione.[1,6] Per tutti i test statistici una p < 0,05 è stata considerata significativa. Tutte le statistiche sono state effettuate con un software commercializzato (v 2.3.3; StatsDirect; Cheshire, UK).

La dimensione del campione è stata calcolata basandosi su dati preliminari che suggerivano che il 15% dei pazienti ipotesi e l'8% dei non ipotesi avrebbero presentato l'outcome primario di morte. In aggiunta, abbiamo stimato che 60 dei 1000 ricoveri mensili avrebbero presentato l'outcome primario. Per trovare una differenza significativa con un a = 0,05 e un b = 0,20 abbiamo pianificato un arruolamento di un gruppo di esposizione di almeno 325 soggetti. Con un rapporto approssimativo di 12:1 tra esposti e non esposti abbiamo anticipato una coorte finale di circa 4225 pazienti totali.

Tabella 1—*Caratteristiche demografiche dei pazienti e segni vitali iniziali**

Variabili	Pazienti (n = 4.790)	
	Esposizioni (n = 887)	Non esposizioni (n = 3.903)
Età, anni	58 ± 17,6	67 ± 18,1
Razza		
Bianca	53 (50–57)	47 (46–49)
Nera	41 (37–44)	48 (46–49)
Sesso maschile	50 (46–53)	50 (48–51)
PAS inferiore, mm Hg	87 ± 10,0	131 ± 29,8
Frequenza maggiore, battiti/min	102 ± 25,8	96 ± 21,6
Durata del ricovero, giorni	5 ± 8,4	5 ± 14,6
Ricovero in Terapia Intensiva	23 (21–26)	10 (9–11)

*I dati sono presentati come media +/- DS o % (IC al 95%).

RISULTATI

Un totale di 4790 pazienti sono stati arruolati durante il periodo di studio con 887 pazienti (18,5%) nel gruppo di esposizione all'ipotensione e 3903 pazienti (81,5%) nel gruppo non esposizione all'ipotensione. Tutti pazienti avevano un follow-up valido. La Tabella 1 riassume le caratteristiche cliniche e demografiche di tutti i soggetti in studio.

La Figura 2 mostra le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per entrambi i gruppi. Il gruppo

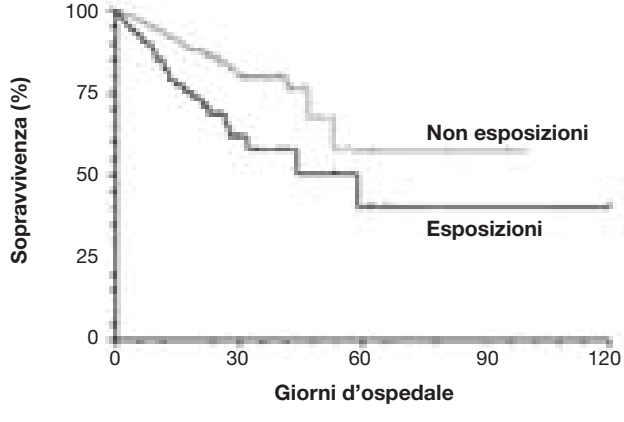


FIGURA 2. Stima di Kaplan-Meier della sopravvivenza tra 887 pazienti nel gruppo esposizione e 3.903 pazienti nel gruppo non esposizione. C'era una mortalità ospedaliera significativamente più elevata nel gruppo esposizione rispetto al gruppo non esposizione (log-rank test, p < 0,0001).

Tabella 2—*Morti improvvise inattese intraospedaliere**

Variabili	Mortalità intra-ospedaliera	Morte improvvisa inattesa	Rischio relativo (IC al 95%)
Tutti i pazienti (n = 4.790)	184 (3,8)	24 (0,5)	
Esposizioni (n = 887)	74 (8,3)	17 (2)	10 (5–25)†
Non esposizioni (n = 3.903)	110 (2,8)	7 (0,2)	

*I dati sono presentai come numero di morti intraospedaliere (% di morti nell'intero gruppo) se non diversamente indicato.
†Rischio relativo di morte improvvisa inattesa nelle esposizioni confrontate alle non esposizioni.

esposizione aveva una mortalità intraospedaliera significativamente più elevata a tutti i tempi (log-rank test, p < 0,001) con un rapporto di rischio di 2,6 (IC al 95% da 1,8 a 3,7). Globalmente, 184 dei 4790 pazienti (3,8%, IC al 95% dal 3 al 4%) presentavano l'outcome primario di mortalità intraospedaliera. I pazienti nel gruppo esposizione avevano un aumento di tre volte dell'incidenza di mortalità intra-ospedaliera: 8,3% vs 2,8% (IC del 95% per la differenza da 4 a 8%).

Ventiquattro pazienti (0,5%; IC del 95%, 0,3 a 0,7%) hanno avuto una morte improvvisa inattesa (Tabella 2). La maggior parte dei pazienti (17 su 24 pazienti; 71%) con morte improvvisa inattesa erano esposti all'ipotensione in PS. I pazienti esposti all'ipotensione avevano un rischio di morte improvvisa inattesa dieci volte più grande rispetto ai pazienti non esposti (2% vs 0,2%; IC del 95% per la differenza da 1 a 3%).

Nel gruppo di pazienti esposti, più basso era il nadir della PAS in PS, più alta era la probabilità di morte intraospedaliera (Figura 3). I pazienti con la

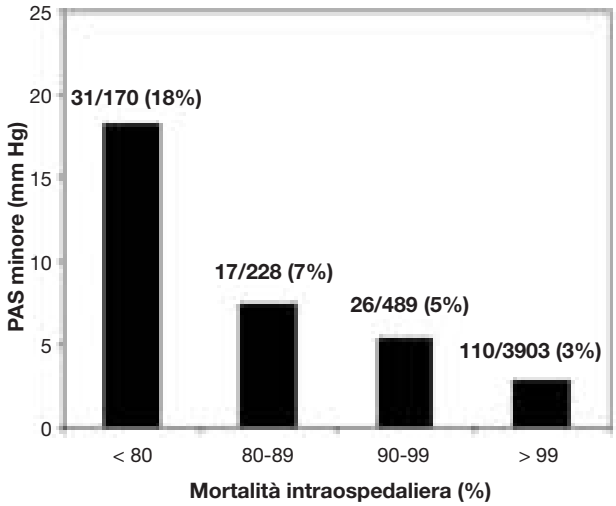


FIGURA 3. Relazione tra il valore più basso di PAS e mortalità intraospedaliera (n = 4.790).

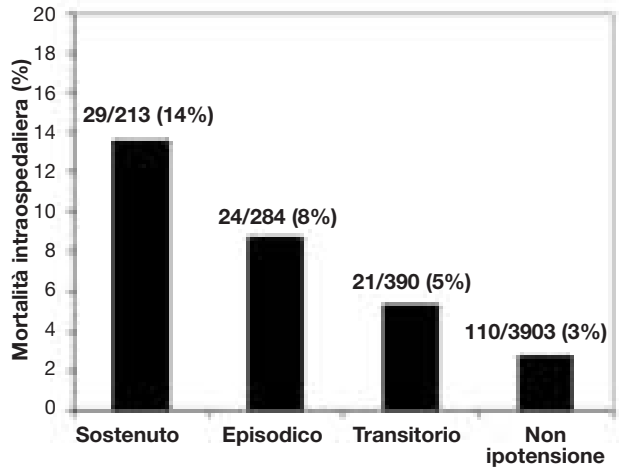


FIGURA 4. Mortalità intraospedaliera tra i pazienti categorizzati dalla durata dell'ipotensione ipotensione (PAS costantemente <100 mm Hg per ≥ 60 min), ipotensione transitoria (solo una PAS < 100 mm Hg seguita da nessuna lettura successiva < 100 mmHg) e ipotensione episodica (qualsiasi paziente esposto a ipotensione in PS e non categorizzato come transitorio o sostenuto).

PAS più bassa < 80 mm Hg avevano un aumento di sei volte nella mortalità se confrontati con i pazienti con una PAS più bassa ≥ 80 mm Hg (18 vs 3%; IC del 95% per la differenza, da 9 a 25%).

Analogamente, una maggior durata dell'esposizione alla ipotensione corrispondeva ad una aumentata probabilità di morte intraospedaliera (Figura 4). I pazienti esposti all'ipotensione (< 100 mm Hg) per ≥ 60 min avevano una mortalità intraospedaliera del 14% (IC del 95%, da 9 a 16%), confrontati con una mortalità del 5% (IC del 95%, da 3,3 a 8,1%) osservata nei pazienti di PS che erano stati esposti ad una sola PAS misurata < 100 mm Hg. Confrontato con la non esposizione, il rischio (OR) di morte intraospedaliera in pazienti con ipotensione transitoria era di 2,0 (IC del 95%, da 1,2 a 3,2), con ipotensione episodica era di 3,2 (IC del 95%, da 1,9 a 5,1) e con ipotensione sostenuta era di 5,4 (IC del 95%, da 3,4 a 8,5). Considerate assieme, le Figure 3 e 4 suggeriscono una relazione dose-risposta tra la gravità dell'ipotensione e la mortalità intraospedaliera.

Per determinare l'accuratezza diagnostica dell'ipotensione per la morte intraospedaliera sono state costruite tabelle due-per-due a vari decili di PAS più bassa. I risultati riassuntivi di queste analisi sono mostrati in Tabella 3. Una PAS più bassa < 80 mm Hg ha dimostrato la specificità più alta, 97% (IC del 95% da 96 a 97%) e il più alto rapporto di probabilità dell'esito positivo, 4,8 (IC del 95% da 3,3 a 6,8). L'analisi della regressione logistica multivariata indicava che la presenza di ipotensione (PAS < 100 mm Hg) era un predittore di mortalità (OR, 2,0; IC del 95% da 1,3 a 2,8) [Tabella 4].

Tabella 3—*Performance di vari decili di PAS per la predizione di mortalità intraospedaliera*

PAS inferiore mm Hg	Sensibilità %(IC al 95%)	Specificità %(IC al 95%)	Rapporto di probabilità positiva (IC al 95%)	Rapporto di probabilità negativa (IC al 95%)
< 80	17 (12–23)	97 (96–97)	4,8 (3,3–6,8)	0,86 (0,80–0,91)
< 90	27 (21–34)	91 (91–92)	3,1 (2,4–4,0)	0,80 (0,72–0,86)
< 100	44 (37–52)	80 (79–81)	2,2 (1,9–2,6)	0,70 (0,61–0,78)

Discussione

Questo studio monocentrico prospettico documenta la frequenza e il significato prognostico di una ipotensione arteriosa misurata in PS. Abbiamo riscontrato che il 19% di un campione casuale di adulti senza storia di trauma presentava ipotensione in PS. I pazienti esposti all'ipotensione avevano un rischio elevato di tre volte di morte intraospedaliera e un rischio dieci volte aumentato di morte improvvisa inattesa intraospedaliera. I pazienti con qualsiasi PAS < 80 mm Hg avevano un'incidenza aumentata di sei volte di morte intraospedaliera e i pazienti con una PAS < 100 mm Hg per > 60 minuti avevano un aumento di incidenza di morte intraospedaliera di quasi tre volte. Questi dati sono i primi a quantificare la relazione tra la gravità dell'ipotensione e l'outcome.

Abbiamo utilizzato attivamente il termine esposizione all'ipotensione per attirare l'attenzione sul suo significato come predittore indipendente di morte. In precedenza, diversi ampi studi[7-9] in pazienti con diagnosi specifiche quali infarto miocardico acuto, embolia polmonare e sepsi hanno dimostrato come la presenza di ipotensione fosse un predittore di outcome sfavorevole. Abbiamo trovato in precedenza che l'ipotensione arteriosa misurata nell'ambito preospedaliero era un predittore significativo di mortalità intraospedaliera.[1] Misurazioni della pressione arteriosa sono effettuate praticamente in tutti i pazienti che si rivolgono ad un PS negli Stati Uniti. Ciononostante, nessun dato pubblicato in precedenza ha dimostrato il significato prognostico dell'ipotensione in PS in pazienti ospedalizzati non traumatizzati. Inoltre, non sono stati sistematicamente derivati e validati punteggi di gravità della patologia per l'uso in pazienti non traumatizzati in PS che venissero ricoverati in ospedale.[10] Questi risultati supportano fortemente il ruolo dell'ipotensione arteriosa nella stima della gravità della patologia in pazienti adulti ricoverati in ospedale dal PS.

Riteniamo che l'utilità pratica di questa segnalazione stia nella sua semplicità e nell'integrazione con la pratica corrente. Le misurazioni di pressione arteriosa non invasive sono ottenute in tutti i pazienti in PS. Negli Stati Uniti, le linee guida nazionali di accreditamento ospedaliero hanno chiaramente indicato che gli ospedali stabiliscano e seguano pratiche

Tabella 4—*Risultati dell'analisi di regressione logistica*

Variabili indipendenti*	Coefficiente della variabile indipendente	OR	
Ipotensione†	0,70	2,0	1,3–2,8
Frequenza cardiaca massima in PS	0,01	1,0	1,0–1,02
Età	0,04	1,0	1,0–1,05
Saturazione arteriosa periferica in PS	–0,05	0,9	0,9–1,0
Sesso maschile	0,47	1,6	1,1–2,2
Scala del coma di Glasgow minore in PS	–0,23	0,8	0,7–0,8
Insufficienza cardiaca congestizia‡	0,67	1,9	1,2–3,0
Diabete‡	–0,17	0,8	0,5–1,2
Ipertensione‡	–0,46	0,6	0,4–0,9
BPCO‡	0,10	1,1	0,7–1,6
Cirrosi‡	–0,16	0,9	0,2–1,8
Insufficienza renale terminale in dialisi‡	0,62	1,9	0,8–3,9
Cardiopatia ischemica‡	–0,87	0,4	0,2–0,7
HIV‡	0,53	1,7	0,6–3,3
Trapianto d'organo‡	–0,68	0,5	0–2,5
Neoplasia maligna‡	0,30	1,3	0,3–2,9

*Variabile dipendente: mortalità intraospedaliera.
†PAS < 100 mm Hg in PS.
‡Diagnosi riportata dal paziente stabilita precedentemente all'ospedalizzazione di riferimento.

standard riguardo alle misurazioni di pressione arteriosa nell'ambito ambulatoriale. Quindi, i nostri risultati non richiedono che un clinico memorizzi, archivi o utilizzi un punteggio o una regola clinica di predizione. Perché i nostri risultati siano applicati alla pratica quotidiana un medico deve porre l'attenzione a tutti i valori di PA registrati e ricordare che i pazienti con almeno una misurazione di PAS < 100 mm Hg sono significativamente più a rischio di morire durante il ricovero in ospedale. La prossima domanda logica, riguardante quale provvedimento sia necessario quando è presente una ipotensione (ad es., ricovero a un livello di cura più elevato come una terapia intensiva) è l'oggetto di un futuro studio pianificato.

Numerosi limiti dello studio meritano una discussione. In primo luogo, questa segnalazione proviene da un singolo centro urbano terziario e i suoi risultati potrebbero non essere generalizzabili a centri non accademici o ad ospedali con una diversa gravità di malattia. In secondo luogo, tra i pazienti ipotesi non abbiamo effettuato misurazioni fisiologiche per stabilire la presenza o l'assenza di insufficienza cardiocircolatoria. In effetti lo scopo che dominava questo studio era misurare la relazione numerica tra ipotensione ed esito in tutti i pazienti ricoverati, non solo in quei pazienti con ipotensione e sintomi e segni di shock.[6]

L'ipotensione rimane un marcatore della patologia critica.[1,6,11] Sebbene la PA sia misurata di routine nella pratica clinica, questo è il primo ampio studio che documenti sistematicamente il valore di considerare l'ipotensione nel predire la morte intraospedaliera in pazienti di PS senza storia di trauma. Abbiamo trovato che un singolo episodio di ipotensione in PS conferisce un rischio significativamente aumentato di morte durante l'ospedalizzazione e che più grave e prolungata è l'ipotensione e più alto il rischio di morte.

BIBLIOGRAFIA

1 Jones AE, Stiell IG, Nesbitt LP, et al. Non-traumatic out-of-hospital hypotension predicts in-hospital mortality. Ann Emerg Med 2004; 43:106–113

2 Jones AE, Tayal VS, Sullivan DM, et al. Randomized controlled trial of immediate versus delayed goal-directed ultrasound to identify the cause of nontraumatic hypotension in emergency department patients. Crit Care Med 2004; 32: 1703–1708

3 Kline JA, Johnson CL, Webb WB, et al. Prospective study of clinician-entered research data in the emergency department using an internet-based system after the HIPAA privacy rule. BMC Med Inform Decis Mak 2004; 4:17

4 Kline JA, Webb WB, Jones AE, et al. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. Ann Emerg Med 2004; 44:490–502

5 Efron B, Tibshirani R. Improvements on cross-validation: the .632 bootstrap method. Am Stat Assoc 1997; 92:548–560

6 Jones AE, Aborn LS, Kline JA. Severity of emergency department hypotension predicts adverse hospital outcome. Shock 2004; 22:410–414

7 Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41,021 patients: GUSTO-I Investigators. Circulation 1995; 91:1659–1668

8 Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999; 353:1386–1389

9 Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344:699–709

10 Jones AE, Fitch MT, Kline JA. Operational performance of validated physiologic scoring systems for predicting in-hospital mortality among critically ill emergency department patients. Crit Care Med 2005; 33:974–978

11 Moore CL, Rose GA, Tayal VS, et al. Determination of left ventricular function by emergency physician echocardiography of hypotensive patients. Acad Emerg Med 2002; 9:186–193

Evidenza di innervazione a livello delle aderenze pleuriche indotte da talcaggio*

Juan F. Montes, PhD; José García-Valero, PhD; Jaume Ferrer, MD

Obiettivo: **Condurre uno studio morfologico e strutturale delle aderenze pleuriche dopo pleurodesi chimica con talco.**

Metodi: **10 esemplari di conigli maschi sono stati trattati con 200 mg/kg di talco (dimensioni medie ± ES delle particelle: 8,36 ± 0,2 µm) disciolti in una soluzione di 2 ml iniettati attraverso un catetere nel cavo pleurico. Cinque animali sono stati sacrificati ad 1 settimana e cinque ad 1 mese dall'instillazione. All'esame autoptico, dopo l'osservazione macroscopica della cavità pleurica, le aderenze pleuriche sezionate dalle superfici pleuriche in opposizione sono state processate per l'esame istopatologico, immunocitochimico e ultrastrutturale.**

Risultati: **Dopo 1 settimana, tutte le aderenze erano costituite da bande fibrovascolari rivestite da mesotelio e contenevano vasi sanguigni e linfatici che stabilivano una continuità strutturale tra i foglietti pleurici. Fibre nervose erano presenti nel 20% degli esemplari ed erano costituite da un singolo fascio di 5-20 assoni mielinizzati di vario diametro (da 1 a 6 µm) uniformemente distribuiti nel contesto della sezione del nervo. La localizzazione anatomica dell'aderenza non influiva sulla loro morfologia.**

Conclusioni: **Ad 1 settimana, le aderenze erano ben sviluppate con aspetti simili ad una pleura rigenerata piuttosto che ad una semplice cicatrice. Per la prima volta è riportata nelle aderenze pleuriche la presenza di fibre nervose potenzialmente capaci di condurre stimoli dolorosi. Sono necessari ulteriori studi per confermare i nostri risultati nelle aderenze pleuriche umane.**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 4:44-51)

Parole chiave: adesione; innervazione; linfangiogenesi; neovascolarizzazione; pleurodesi; talco; ultrastruttura

Abbreviazioni: PBS = soluzione salina tamponata con fosfati; PECAM-1 = platelet endotelial cell adhesion molecule-1

La pleurodesi chimica rappresenta una valida tecnica terapeutica nel trattamento delle recidive dello pneumotorace spontaneo e nei versamenti pleurici recidivanti a varia eziologia.[1,2] L'obiettivo della pleurodesi è ottenere la formazione di sinfisi tra pleura viscerale e parietale per impedire l'accumulo di aria o di liquido nel cavo pleurico. Molti agenti sono stati proposti per la pleurodesi, sebbene molti siano stati testati solo in ambiti sperimentali,[2,3] ma per la pratica clinica sono due le sostanze più comunemente usate: il talco e la tetraciclina. Dato che quest'ultima non è disponibile nella maggior parte degli ospedali, il talco rappresenta l'agente sclerosante maggiormente impiegato,[4] per la sua efficacia.

I dati riportati da numerosi studi[5-7] mostrano un'alta percentuale di successo in base alla dose somministrata pari a circa il 90%. Anche se non esiste un'unanimità di pareri sulla definizione di successo, per la maggior parte degli autori[6,8,9] il rilievo radiologico di assenza di accumulo di versamento pleu-

*Dal Departament de Biologia Cellular (Drs. Montes e García-Valero), Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona; e Servei de Pneumologia (Dr. Ferrer), Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

Supportato da grant da parte del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 98/0333) e dal Red Respira (Instituto Carlos III, FIS RTYCC03/11)-SEPAR.

Nessuno degli autori ha conflitto d'interessi da dichiarare.

Manoscritto ricevuto l'11 novembre 2005; revisione accettata il 9 marzo 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Juan F. Montes, PhD, Departament de Biologia Cellular, Facultat de Biologia, Avda. Diagonal, 645, 08028 Barcelona, Spain; e-mail: jmontes@ub.edu

(CHEST 2006; 130:702-709)

rico rappresenta il target ideale. Tuttavia, sebbene sia ragionevole su base clinica, i meccanismi fisiopatologici che portano alla creazione della pleurodesi non sono ancora completamente chiariti.

Studi clinici pionieristici[10,11] su cani e gatti hanno dimostrato che, ad 1 mese dalla insufflazione di talco, le cavità pleuriche risultavano completamente obliterate. Bethune[10] ha riportato che in pazienti sottoposti a talcaggio la sinfisi pleurica era completa da 1 a 2 mesi dopo la procedura. Una teoria derivata da studi sperimentali e proposta per spiegare i meccanismi responsabili della pleurodesi è la seguente: le particelle di talco attivano il mesotelio, i macrofagi pleurici e l'endotelio della pleura viscerale e parietale creando un ponte di fibrina tra le due superfici pleuriche. Questo essudato fibrinoso si trasforma in una rete di fibrina grazie ad una serie di fattori della coagulazione e fibrinolitici;[12] successivamente, la stabilizzazione della rete di fibrina e l'aumento dei livelli del fattore di crescita di fibroblasti[13] porta al reclutamento di fibroblasti e alla deposizione di collagene con formazione di aderenze.[14] Secondo questa teoria, le aderenze rappresentano il primo passaggio che mantiene entrambi gli strati pleurici in contatto conducendo alla formazione della sinfisi pleurica. Infatti, in molti studi sperimentali,[15-17] il numero e l'aspetto osservato macroscopicamente delle aderenze formate determina il grado di successo della procedura. Tuttavia, nonostante la loro importanza clinica, gli aspetti cellulari ed istologici determinanti la formazione delle aderenze sono ancora poco conosciuti. Questo studio sperimentale condotto su animali (conigli) è stato ideato per analizzare le caratteristiche morfologiche ed ultrastrutturali della aderenze pleuriche prodotte dall'instillazione di talco.

Materiali e metodi

Studio sperimentale

Dieci esemplari di conigli bianchi, maschi, New Zealand, di peso compreso tra 1,5 e 2 kg sono stati impiegati in questo studio. Attraverso una toracotomia destra a livello del settimo spazio intercostale, come precedentemente descritto,[18] sono stati inseriti nel cavo pleurico 200 mg/kg di talco (massimo diametro media ± EMS, 8,36 ± 0,20 µm; Distalc; Barcellona, Spagna) disciolti in 2 ml di soluzione salina priva di endotossine. La scelta di utilizzare la dose di 200 mg/kg è stata dettata dal fatto che rappresenta la dose minima per indurre una pleurodesi efficace in questo particolare modello animale.[15] Gli animali in studio sono stati suddivisi in due gruppi di 5 esemplari ciascuno che sono stati sacrificati mediante iniezione letale di pentobarbital rispettivamente ad 1 settimana ed ad 1 mese dall'instillazione di talco (talcaggio). All'esame autoptico, sono state resecate 60 aderenze pleuro-parenchimali dalle superfici in opposizione della pleura viscerale e della pleura parietale (includendo la pleura costale, mediastinica e diaframmatica). Le aderenze sono state resecate con parte degli organi adiacenti ed i preparati istologici sono stati processati per l'esame istopatologico, immunocitochimico e ultrastrutturale. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico sulla Sperimentazione Animale del nostro Istituto.

Analisi istopatologica

Per l'analisi istopatologica, i campioni delle aderenze pleuriche sono stati fissati con paraformaldeide al 4% in 0,1 mol/L di soluzione salina tamponata con fosfati (PBS), trattati con paraffina e tagliati in sezioni dello spessore di 6 µm. Dopo aver rimosso la cera con xilolo, le sezioni sono state idratate e colorate con ematossilina-eosina. L'esame è stato condotto con microscopio ottico a luce polarizzata.

Immunofluorescenza

I campioni di aderenze pleuriche sono stati fissati in paraformaldeide al 4% in PBS per due ore a temperatura ambiente. Dopo lavaggio con PBS, sono stati infiltrati con sucrosio al 30% a 4 °C, fissati con un composto favorente la sezione (OCT; Miles Laboratories; Naperville, IL), raffreddati rapidamente in ghiaccio secco e conservati a –20°C. Le sezioni al criostato erano tagliate dello spessore di 6 µm, disciolte in un gel, asciugate all'aria e conservate essiccate a –20°C. In seguito erano incubate in PECAM-1 (platelet endotelial cell adhesion molecule-1) [Dako; Glostrup, Danimarca] tutta la notte a 4°C con una diluizione 1:25. L'anticorpo monoclonale legato era visualizzato mediante incubazione con fluorescina per 1 ora a temperatura ambiente. Dopo ripetuti lavaggi, le sezioni erano montate (Fluoromount G; Electron Microscopy Science; Washington, PA) e osservati con un microscopio a epifluorescenza (Polyvar 2; Reichert-Jung; Vienna, Austria).

Microsopia elettronica a trasmissione

Ulteriori campioni sono stati fissati con paraformaldeide al 2% e glutaraldeide al 2,5% in PBS per 2 ore a temperatura ambiente. In seguito, i campioni sono stati trattati con tetrossido di osmio all'1% in PBS per 1 ora e, successivamente, sono stati disidratati con acetone e fissati con resina Spurr secondo la tecnica standard. Le sezioni semisottili sono state colorate con blu di metilene e visualizzate con il microscopio ottico (Polyvar 2; Reichetert-Jung). Le sezioni ultrasottili sono state colorate con uranile acetato e con citrato di Reynold ed esaminate con microscopio elettronico a trasmissione (H-600 AB; Hitachi; Tokyo, Giappone).

Risultati

Tutte le aderenze pleuriche esaminate in questo studio erano costituite da bande fibrovascolari rivestite da mesotelio contenenti vasi linfatici e sanguigni ben sviluppati che stabilivano una continuità strutturale tra i due foglietti pleurici (Figura 1, *in alto, A*). In 2 esemplari su 10 (20%) sono state osservate all'interno delle aderenze fibre nervose mieliniche. Inoltre, il microscopio a luce polarizzata ha rivelato la presenza di corpi estranei granulomatosi di varia grandezza nella maggioranza dei campioni esaminati. La localizzazione anatomica delle aderenze non influiva sulla loro morfologia.

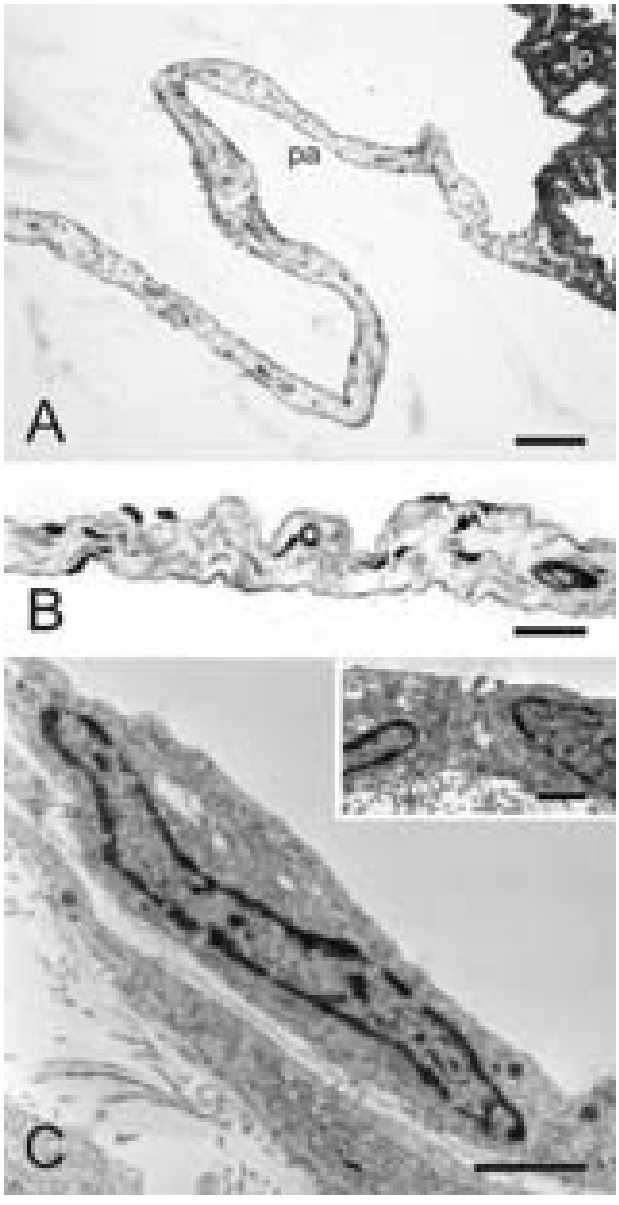


FIGURA 1. *In alto, A:* Sezione trasversale di un'aderenza pleurica (pa) tra la pleura viscerale e quella parietale (non visibile); lp = parenchima polmonare (ematossilina-eosina, barra = 200 µm). *Al centro, B:* Sezione semisottile di un'aderenza pleurica con completa epitelizzazione e tessuto connettivo denso irregolare (blu di metilene; barra = 20 µm). *In basso, C:* Visione ultrastrutturale di uno strato mesoteliale indifferenziato giacente su un'aderenza pleurica (barra = 0,5 µm). L'immagine al microscopio elettronico a trasmissione visibile nel riquadro mostra una giunzione cellulare tra cellule mesoteliali (barra = 0,25 µm).

Epitelizzazione

Il microscopio ottico ha mostrato che le superfici delle aderenze erano rivestite da uno strato continuo di cellule mesoteliali appiattite (Figura 1, *al centro, B*). Dopo 1 settimana dalla procedura si osservava il completo rivestimento da parte dell'epitelio delle aderenze. Il microscopio elettronico ha rivelato che lo strato mesoteliale neoformato era composto da cellule indifferenziate senza villi che poggiavano su una sottile lamina basale (Figura 1, *in basso, C*). Le cellule mesoteliali erano infine unite tra di loro mediante tight-junction localizzate nella porzione apicale delle cellule (Figura 1, *in basso, C*, nel riquadro).

Matrice extracellulare e cellularità

Dopo 1 settimana dal talcaggio, i campioni di aderenze osservati al microscopio ottico erano composti da bande di tessuto connettivo irregolare in varie fasi di sviluppo (Figura 2, *in alto, A*). Le fibre di col-

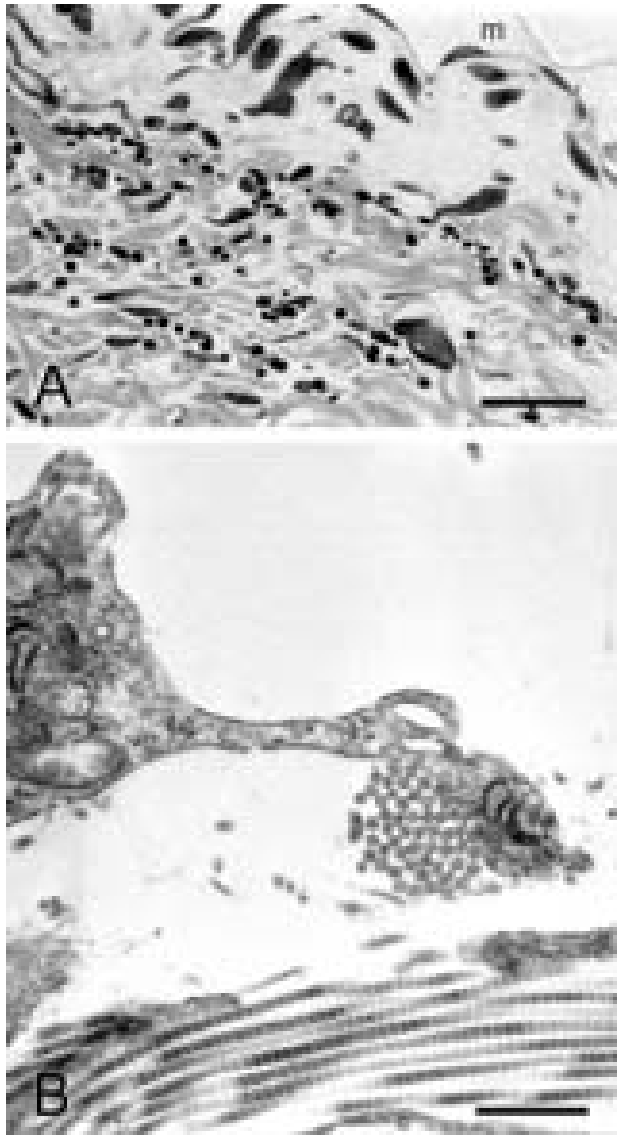


FIGURA 2. Matrice extracellulare. *In alto, A:* Sezioni semisottili di un'aderenza pleurica con tessuto connettivo con collagene irregolare in varie fasi di sviluppo. Dopo 1 settimana, solo la regione sottostante il mesotelio (m) ha un aspetto disperso e contiene numerosi fibroblasti dilatati (blu di metilene; barra = 200 µm). *In basso, B:* Visione ultrastrutturale dei processi dei fibroblasti che formano la matrice collagene (barra = 0,5 µm).

lagene erano disposte in filamenti ed erano spesso allineate parallelamente all'asse longitudinale delle aderenze. Le fibre più spesse si trovavano agli angoli delle aderenze. A seconda dello stadio di sviluppo, erano presenti numerosi fibroblasti tra le fibre collagene ed un numero variabile di macrofagi, linfociti e mastociti (Figura 2, *in alto, A*). I fibroblasti si presentavano dilatati con un citoplasma fortemente pigmentato, una lassa cromatina e lunghi processi citoplasmatici. Dopo 1 mese, il contenuto cellulare delle aderenze diventava più rado e includeva fibroblasti allungati che si trovavano tra spesse bande di fibre collagene (Figura 1, *al centro, B*). Al microscopio elettronico, le fibre collagene erano costituite da numerose fibrille compatte di diametro uniforme (80 nm) che mostravano un caratteristico pattern di bandeggio striato trasversalmente con periodo di 50 nm (Figura 2, *in basso, B*), tipico del collagene di tipo I. I lunghi processi citoplasmatici erano spesso visualizzati nelle vicinanze delle fibrille di collagene (Figura 2, *in basso, B*).

Neovascolarizzazione

Come descritto precedentemente, le aderenze erano ben vascolarizzate e contenevano all'interno sia vasi sanguigni che linfatici (Figura 3, *in alto, A*, e *al centro, B*). L'angiogenesi e la linfoangiogenesi erano degli eventi precoci che avvenivano dopo 1 settimana dalla procedura. Mediante l'immunolocalizzazione del marker endoteliale PECAM-1, si è notato che l'angiogenesi avveniva in entrambe le basi delle aderenze (Figura 3, *in basso, C*). Inoltre, una angiogenesi non a partenza dalle basi era osservata con la formazione di nuovi capillari all'interno delle aderenze. La linfoangiogenesi inizia contemporaneamente all'angiogenesi (Figura 3, *al centro, B*).

I nuovi vasi formati, ossia arteriole, capillari e venule, sono uniformemente distribuiti nelle aderenze, sia nella pleura parietale che in quella viscerale. I vasi di maggiore diametro sono presenti di solito ai margini dei campioni. I vasi neoformati presentano una struttura morfologica e istologica normale e, per esempio, tutte le arteriole esaminate mostrano già ad 1 settimana dalla procedura strati (tonaca intima, media e avventizia) ben sviluppati (Figura 3, *in alto, A*).

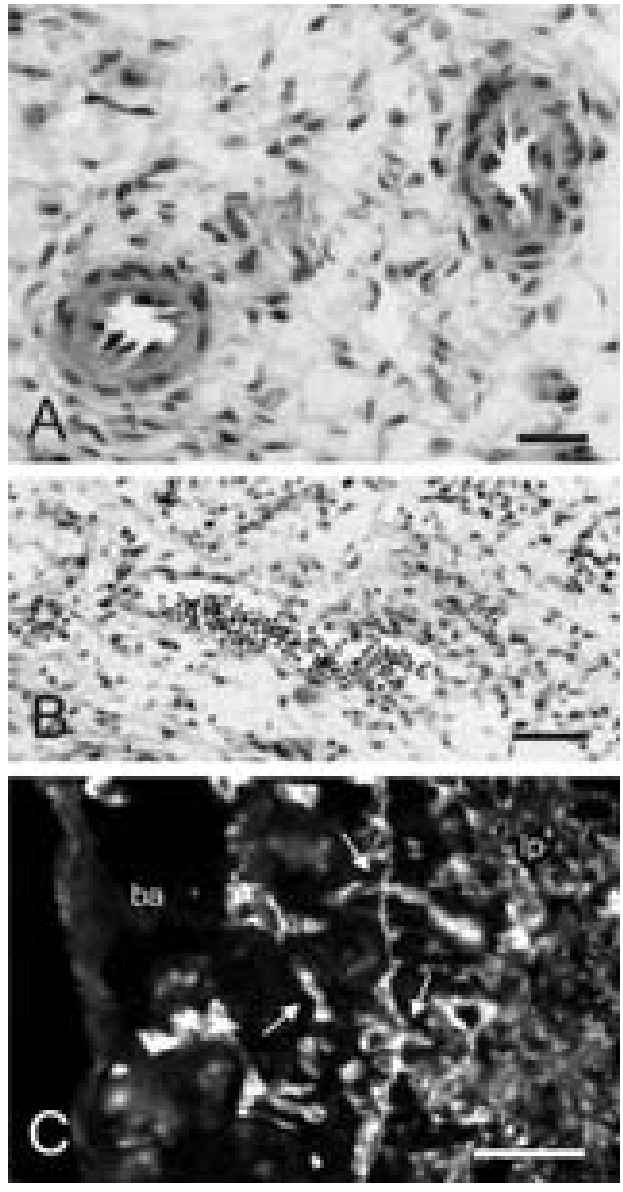


FIGURA 3. Neovascolarizzazione. *In alto, A* e *al centro, B:* Maturazione dell'aderenza pleurica contemporanea al rapido sviluppo della rete vascolare, che include arteriole (*in alto, A*) [ematossilina-eosina; barra = 25 µm) e vasi linfatici (*al centro, B*)[ematossilina-eosina; barra = 50 µm). *In basso, C:* Immunolocalizzazione del marker endoteliale PECAM-1 mediante immunofluorescenza indiretta che rivela l'origine parenchimale dei vasi neoformati (frecce) che vascolarizzano l'aderenza pleurica (ba= base dell'aderenza; lp= parenchima polmonare; barra = 50 µm).

Innervazione

L'esame delle sezioni semisottili fissate con resina ha chiaramente dimostrato la presenza di fibre nervose mieliniche nel 20% degli esemplari (2 animali su 10). I nervi erano già presenti dopo 1 settimana dalla procedura, e non si sono osservate differenze nella percentuale di aderenze contenenti fibre nervose tra tempi sperimentali. In entrambi gli animali, la percentuale di aderenze contenenti fibre nervose era del 67%. Inoltre, la localizzazione della formazione delle aderenze non influiva sulla presenza o meno delle fibre nervose, dato che si osservavano fibre nervose nelle aderenze che univano la pleura viscerale con la pleura parietale costale, diaframmatica o mediastinica.

In tutti i campioni osservati, i nervi erano costituiti da un singolo fascio contenente da 5 a 20 sottili assoni mielinizzati di vario diametro (da 1 a 6 µm) uni-

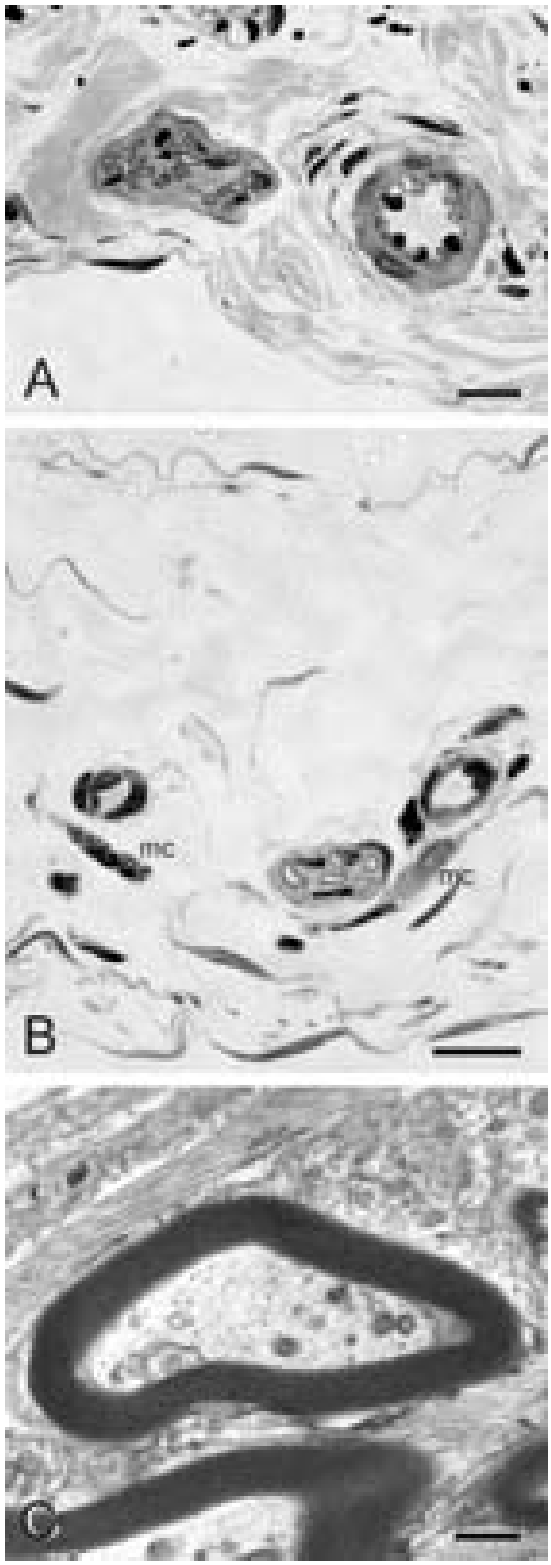


FIGURA 4. Innervazione. *In alto, A* e *al centro, B:* L'innervazione dell'aderenza pleurica risulta dalla crescita di nervi contenenti un numero variabile di assoni mielinizzati (blu di metilene; barre = 10 µm). Notare l'associazione dei nervi con le arteriole (*in alto, A* e *al centro, B*) e i mastociti (mc) [*al centro, B*]. *In basso, C:* Visione ultrastrutturale della sezione prossimale di un nervo neoformato con una struttura quasi matura ed un epinevrio ed un endonevrio ben organizzati (barra = 0,5 µm).

formemente distribuiti nella sezione del nervo (Figura 4, *in alto, A*, e *al centro, B*). Inoltre, erano sempre associati lungo l'asse longitudinale delle aderenze a vasi sanguigni, principalmente arteriole (Figura 4, *in alto, A*, e *al centro, B*) e frequentemente in stretto contatto con mastociti (Figura 4, *al centro, B*). Valutazioni morfometriche dei nervi hanno mostrato che sia il diametro dei nervi che il numero degli assoni variavano lungo la lunghezza del nervo e che i valori maggiori di entrambi i parametri erano notati in corrispondenza della pleura parietale dell'aderenza rispetto a quella viscerale. All'esame ultrastrutturale, le fibre nervose erano costituite da assoni mielinizzati con cellule di Schwann ed epinevrio (Figura 4, *in basso, C*).

DISCUSSIONE

Classicamente, le aderenze pleuriche sono state considerate come strutture costituite da collagene tra la pleura parietale e quella viscerale. Si ritiene che si formino nella cavità pleurica a causa di un'infiammazione secondaria a vari stimoli come infezioni, neoplasie o traumi.[19,20] Sebbene si ritenga comunemente che giochino un ruolo critico nella formazione della sinfisi pleurica,[14] poco si conosce sulla loro istopatogenesi. Questo studio ha lo scopo di fornire nuove indicazioni sulla morfologia ultrastrutturale delle aderenze pleuriche indotte dal talco in conigli.

Anche se abbiamo precedentemente descritto che la pleurodesi eseguita con un'alta dose di talco aumenta il rischio di deposizione a livello polmonare di talco nei conigli,[21] la dose impiegata in questo studio (200 mg/kg) rappresenta la dose minima per ottenere una pleurodesi efficace in questo modello animale.[15] Già dopo 1 settimana dalla procedura, le aderenze erano completamente formate con fibre collagene, vasi sanguigni e linfatici neoformati e completa epitelizzazione. Per la prima volta si è dimostrato la presenza di fibre mielinizzate nelle aderenze nel 20% dei casi.

Uno dei risultati principali del presente studio è stata l'osservazione che le fibre nervose, identificate istologicamente ed ultrastrutturalmente, si sviluppano nelle aderenze pleuriche di coniglio formate dopo la somministrazione intrapleurica di talco. Anche se le fibre nervose sono state osservate in aderenze peritoneali in modelli murini[22] e umani,[23-26] a nostra conoscenza, il nostro rappresenta il primo studio che riporta la formazione di nervi in aderenze pleuriche. I nostri risultati mostrano inoltre che la presenza di fibre nervose non dipende dalla localizzazione delle aderenze nella cavità pleurica, dato che si sono osservate fibre nervose nelle aderenze che

univano la pleura viscerale con la pleura parietale costale, diaframmatica o mediastinica.

Dopo la pleurodesi con talco, abbiamo osservato che la percentuale di animali con aderenze pleuriche innervate era del 20%. Non abbiamo trovato nessun dato in precedenti studi che potesse essere comparato con i nostri risultati; tuttavia, in studi clinici[23-26] sono state riscontrate aderenze peritoneali contenenti fibre nervose nel 38%-100% dei pazienti. La differenza di percentuali di innervazione tra il nostro studio e quelli clinici può essere attribuita a differenti fattori, comprendenti variazioni biologiche e fisiologiche tra conigli ed esseri umani e differenze anatomiche tra cavità pleurica e peritoneale. È stato dimostrato che la presenze di fibre nervose nelle aderenze peritoneali dipende dalla malattia sottostante[25] e quindi è più frequente in caso di neoplasia rispetto ad altre malattie infiammatorie e non.[25]

In tutte le aderenze esaminate nel presente studio, le fibre nervose risultano originare dalla pleura parietale che è principalmente innervata dai nervi intercostali (pleura costale e porzione periferica della pleura diaframmatica) e dai nervi frenici (porzione centrale della pleura diaframmatica e della pleura mediastinica).[27] Un recente studio elettrofisiologico e farmacologico[28] ha mostrato che le fibre afferenti alla pleura parietale sono mielinizzate Aδ e amieliniche di tipo C. A questo riguardo, le caratteristiche morfologiche ed ultrastrutturali delle fibre nervose descritte in questo studio, comprendenti il grado di mielinizzazione (basso) e il diametro dell'assone (da 1 a 6 µm), sono comparabili con quelle delle fibre Aδ.[29] Anche se non si conosce l'effetto dell'innervazione delle aderenze pleuriche è interessante notare che le fibre Aδ sono conduttrici dello stimolo doloroso.[29]

La possibile implicazione clinica è sconosciuta. Anche negli studi sopra menzionati[23,24,26] sull'innervazione delle aderenze peritoneali umane la relazione tra l'innervazione ed il dolore riportato dai pazienti risultava poco chiara. La questione importante è capire se la presenza di fibre nervose nelle aderenze pleuriche possa essere responsabile del dolore cronico. Anche se non è stato possibile in questo studio arrivare ad un dato conclusivo, nella nostra esperienza nei pazienti con tubercolosi o empiema che formano aderenze il dolore appare evolutivo. In caso di pleurodesi, il dolore rappresenta un evento avverso a breve termine frequente dopo la pleurodesi con parecchi agenti,[4,5,8] probabilmente dovuto all'infiammazione creata nello spazio pleurico, mentre il dolore cronico è raramente riportato. È stato descritto fino al 31% dei pazienti sottoposti a trattamento videotoracoscopico con abrasione pleurica per pneumotorace spontaneo primario o secondario,[30,31] sebbene in questi casi sia difficile sapere se il dolore fosse dovuto alla pleurodesi stessa o alla chirurgia. Riguardo la pleurodesi con talco, a nostra conoscenza, solo due casi di dolori cronico pleuritico sono stati riportati[32,33] e, tuttavia, probabilmente si tratta di un dato sottostimato, dato che pochi studi hanno valutato l'esito a lungo termine di questi pazienti e che il dolore cronico non è mai stato valutato prospetticamente.

Per quanto riguarda la neovascolarizzazione dopo pleurodesi, i nostri risultati mostrano che sembra simile a quella riscontrata in corso di infiammazione e neoplasia.[34] Infatti, la neoangiogenesi era presente già dopo 1 settimana dalla procedura con formazione di arteriole, capillari, venule e vasi linfatici. Questi dati confermano quelli riportati in precedenti studi sia clinici che sperimentali sulle aderenze sia pleuriche che peritoneali, dato che la neoformazione di vasi sanguigni è stata rilevata in aderenze pleuriche umane[35] e animali,[36,37] come pure in aderenze peritoneali umane[25,26] e animali.[22,38,39] In ogni caso, il ruolo fondamentale della neoangiogenesi nella formazione delle aderenze era stato già dimostrato da Guo e coll.,[40] che, inibendo l'angiogenesi mediante un anticorpo anti-fattore di crescita vascolare endoteliale, riduceva sensibilmente l'efficacia della pleurodesi nei conigli.

Dal punto di vista istopatologico, tutte le strutture vascolari neoformate osservate nel presente studio presentavano un normale pattern istologico, senza le anomalie morfologiche, come l'ispessimento della tonaca media e avventizia, precedentemente descritto dagli studi sulle aderenze peritoneali.[25,36] Tuttavia, a nostra conoscenza, questo è il primo studio che dimostra la presenza di vasi linfatici a livello della lamina elastica nella pleura viscerale dopo pleurodesi con talco. Anche se il ruolo della linfoangiogenesi nella formazione di aderenze non è chiaro, è stato sottolineato come la linfoangiogenesi nella pleura viscerale a livello della lamina elastica possa contribuire al drenaggio pleurico in corso di patologia o influire sul reclutamento di cellule proinfiammatorie nei tessuti infiammati.[37] È inoltre interessante notare come la maggior parte delle arteriole osservate nel presente studio fossero a stretto contatto con le fibre nervose, come descritto negli studi umani[26] e murini[22] sulle aderenze peritoneali. Si è pensato che questa associazione sia una conseguenza del ruolo di controllo giocato dalla neoagiogenesi nello sviluppo delle fibre nervose durante la formazione delle aderenze.[26]

Globalmente, i nostri dati mostrano che i fenomeni successivi alla pleurodesi assomigliano più ad una rigenerazione tissutale che ad un processo di riparazione. Infatti, la riparazione dell'interruzione della continuità tissutale pleurica dopo pleurodesi

non si basa sulla formazione di un tipico tessuto di granulazione, dato che il processo di riparazione è deficitario nella densa rete dei vasi allargati.[41,42] Inoltre, l'iniziale proliferazione di fibroblasti, con costituzione di ponti di fibrina, termina nella formazione di una struttura organizzata con sviluppo di vascolarizzazione e fibre nervose che assomiglia al tessuto connettivo della pleura non danneggiata. Quindi, a livello dell'aderenza sulla pleura non si forma una cicatrice prodotta come conseguenza del processo di riparazione, ma si ristabilisce una continuità funzionale tra pleura viscerale e parietale.

In conclusione, questo studio dimostra che già dopo 1 settimana dopo la pleurodesi, le aderenze pleuriche indotte dal talcaggio sono costituite da bande fibrovascolari contenenti vasi sanguigni e linfatici ben sviluppati che assomigliano più a tessuto pleurico neoformato che ad una semplice cicatrice. Inoltre, in questo studio per la prima volta si è osservata la presenza di fibre nervose nelle aderenze pleuriche potenzialmente capaci di condurre stimoli dolorosi. Ulteriori studi sono comunque necessari per confermare i nostri risultati nele aderenze pleuriche umane.

RINGRAZIAMENTI: Gli autori ringraziano Almudena García e lo staff del Serveis Científico-Tècnics (Universitat de Barcelona) per l'assistenza tecnica, e Christine O'Hara per la consulenza linguistica.

BIBLIOGRAFIA

1 Light RW, Vargas FS. Pleural sclerosis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. Lung 1997; 175:213–223
2 Rodríguez-Panadero F, Antony VB. Pleurodesis: state of the art. Eur Respir J 1997; 10:1648–1654
3 Dikensoy O, Light RW. Alternative widely available, inexpensive agents for pleurodesis. Curr Opin Pulm Med 2005; 11:340–344
4 Lee YCG, Baumann MH, Maskell NA, et al. Pleurodesis practice for malignant pleural effusions in five English-speaking countries: survey of pulmonologists. Chest 2003; 124:2229–2238
5 Kennedy L, Sahn SA. Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. Chest 1994; 106:1215–1222
6 Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. Ann Intern Med 1994; 120:56–64
7 Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:1987–2001
8 Aelony Y, King RR, Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage in malignant pleural effusions: effective pleurodesis despite low pleural pH. Chest 1998; 113:1007–1012
9 Milanez JR, Vargas FS, Werebe EC, et al. Thoracoscopy talc poudrage: a 15-year experience. Chest 2001; 119:801–806
10 Bethune N. Pleural poudrage: a new technique for the deliberate production of pleural adhesions as a preliminary to lobectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 1935; 4:251–261
11 Frankel A, Krasna I, Baronofsky ID. An experimental study of pleural symphysis. J Thorac Cardiovasc Surg 1961; 42:43–51
12 Rodríguez-Panadero F, Segado A, Martin Juan J. Failure of talc pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:785–790
13 Antony VB, Nasreen N, Mohammed KA, et al. Talc pleurodesis: basic fibroblast growth factor mediates pleural fibrosis. Chest 2004; 126:1522–1528
14 Ferrer J, García-Valero J, Montes JF. Pleural reaction to mineral dust. In: Light RW, Lee YCG, eds. Textbook of pleural diseases. London, UK: Arnold, 2003; 109–119
15 Light RW, Wang NS, Sassoon CS, et al. Talc slurry is an effective pleural sclerosant in rabbits. Chest 1995; 107:1702–1706
16 Colt HG, Russack V, Chiu Y, et al. A comparison of thoracoscopic talc insufflation, slurry, and mechanical abrasion pleurodesis. Chest 1997; 111:442–448
17 Mitchem RE, Herndon BL, Fiorella RM, et al. Pleurodesis by autologous blood, doxycycline, and talc in a rabbit model. Ann Thorac Surg 1999; 67:917–921
18 Ferrer J, Montes JF, Villarino MA, et al. Influence of particle size on extrapleural talc dissemination after talc slurry pleurodesis. Chest 2002; 122:1018–1027
19 Mason AC, Miller BH, Krasna MJ, et al. Accuracy of CT for the detection of pleural adhesions: correlation with video-assisted thoracoscopic surgery. Chest 1999; 115:423–427
20 Sasaki M, Kawabe M, Hirai S, et al. Preoperative detection of pleural adhesions by chest ultrasonography. Ann Thorac Surg 2005; 80:439–442
21 Montes JF, Ferrer J, Villarino MA, et al. Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:348–355
22 Sulaiman H, Gabella G, Davis C, et al. Growth of nerve fibres into murine peritoneal adhesions. J Pathol 2000; 192:396–403
23 Kligman I, Drachenberg C, Papadimitriou J, et al. Immunohistochemical demonstration of nerve fibers in pelvic adhesions. Obstet Gynecol 1993; 82:566–568
24 Tulandi T, Chen MF, Al-Took S, et al. A study of nerve fibers and histopathology of postsurgical, postinfectious, and endometriosis-related adhesions. Obstet Gynecol 1998; 92:766–768
25 Herrick SE, Mutsaers SE, Ozua P, et al. Human peritoneal adhesions are highly cellular, innervated, and vascularized. J Pathol 2000; 192:67–72
26 Sulaiman H, Gabella G, Davis C, et al. Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesions. Ann Surg 2001; 234:256–261
27 Peng MJ, Wang NS. Embryology and gross structure. In: Light RW, Lee YCG, eds. Textbook of pleural diseases. London, UK: Arnold, 2003; 3–16
28 Jammes Y, Trousse D, Delpierre S. Identification and properties of parietal pleural afferents in rabbits. J Physiol 2005; 567:641–650
29 Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. Brain Res 2004; 1000:40–56
30 Passlick B, Born C, Sienel W, et al. Incidence of chronic pain after minimal-invasive surgery for spontaneous pneumothorax. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 19:355–359
31 Lang-Lazdunski L, Chapuis O, Bonnet PM, et al. Videothoracoscopic bleb excision and pleural abrasion for the treatment of primary spontaneous pneumothorax: long-term results. Ann Thorac Surg 2003; 75:960–965
32 Milton R, Cale ARJ. Chronic pain due to talc pleurodesis for spontaneous pneumothorax. Ann Thorac Surg 2003; 76: 1740–1741

33 Reddy RV, Mahdi H, Watson N, et al. A 29-year-old male with malaise, chest pain and night sweats. Eur Respir J 2005; 25:938–941
34 Kilarski W. Mechanisms of tissue vascularization: digital comprehensive summaries of Uppsala dissertations from the Faculty of Medicine 14. Uppsala, Sweden: Acta Universitatis Upsaliensis, 2005
35 Riehl G, Chaffanjon P, Frey G, et al. Postoperative systemic artery to pulmonary vessel fistula: analysis of three cases. Ann Thorac Surg 2003; 76:1873–1877
36 Pfeffer A. The pathology and pathogenesis of pleural adhesions in sheep. N Z Vet J 1986; 34:85–93
37 Strange C, Tomlinson JR, Wilson C, et al. The histology of experimental pleural injury with tetracycline, empyema, and carrageenan. Exp Mol Pathol 1989; 51:205–219
38 Myllärniemi H, Karppinen V. Vascular pattern of peritoneal adhesions. Br J Surg 1968; 55:605–608
39 Roy S, Clark CJ, Mohebali K, et al. Reactive oxygen species and EGR-1 gene expression in surgical postoperative peritoneal adhesions. World J Surg 2004; 28:316–320
40 Guo YB, Kalomenidis I, Hawthorne M, et al. Pleurodesis is inhibited by anti-vascular endothelial growth factor antibody. Chest 2005; 128:1790–1797
41 Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiol Rev 2003; 83:835–870
42 Jimenez PA, Jimenez SE. Tissue and cellular approaches to wound repair. Am J Surg 2004; 187:56S–64S

Apnea del sonno e operatori di motoveicoli commerciali*

Documento della Joint Task Force dell'American College of Chest Physician, dell'American College of Occupational and Environmental Medicine e della National Sleep Foundation

Natalie Hartenbaum, MD, MPH; Nancy Collop, MD, FCCP; Ilene M. Rosen, MD, MSCE; Barbara Phillips, MD, MSPH, FCCP; Charles F. P. George, MD; James A. Rowley, MD; Neil Freedman, MD; Terri E. Weaver, PhD, RN; Indira Gurubhagavatula, MD, MPH; Kingman Strohl, MD; Howard M. Leaman, MD; Gary L. Moffitt, MD

(CHEST Edizione Italiana 2006; 4:52-55)

Parole chiave: autisti commerciali; pressione aerea continua positiva; apnea da sonno

Abbreviazioni: CMV = motoveicoli commerciali; FMCSA = Federal Motor Carrier Safety Administration; OSA = apnea ostruttiva da sonno

RIASSUNTO DELL'ESECUTIVO

È stato dimostrato come l'apnea ostruttiva da sonno (OSA) faccia sensibilmente aumentare i rischi di salute e di sicurezza. Determinati studi hanno dimostrato che l'OSA è una causa significativa di incidenti di motoveicoli (si ha un aumento del rischio dalle due alle sette volte) ed aumenta la possibilità individuale di avere significativi problemi di salute come l'ipertensione, l'ictus, malattie ischemiche cardiache e disturbi dell'umore. Alcuni studi suggeriscono come gli operatori di motoveicoli commerciali (CMV) abbiano una prevalenza maggiore di OSA rispetto alla popolazione generale. Lo statuto federale US stabilisce che i conducenti di CMV debbano sottoporsi ad esami medici per verificare la loro qualifica almeno ogni 2 anni; lo standard medico federale che affronta l'OSA è la sezione 49 CFR 391.41 (b) (5) del Regolamento Federale per la Sicurezza dei Conducenti di Motoveicoli. Questa sezione stabilisce che il conducente "non debba avere alcuna affermata storia clinica o diagnosi clinica di disfunzione respiratoria che possa interferire con l'abilità a condurre il motoveicolo in modo sicuro."

Recentemente, la Federal Motor Carrier Safety Administration (FMCSA) ha modificato la formula del rapporto medico in modo tale da includere una domanda con cui si chiede al conducente se egli o ella soffra di disturbi del sonno, pause del respiro durante il sonno, sonnolenza diurna o russamento rumoroso. C'è da aggiungere che l'unica guida messa a disposizione dall'FMCSA sulla diagnosi e il trattamento dell'OSA nei conducenti di CMV venne edita nel 1991, ed era il risultato del resoconto di una conferenza sponsorizzata dalla Federal Highway Administration. Comunque, negli ultimi 15 anni, c'è stato un nettissimo aumento delle conoscenze cliniche e scientifiche riguardanti la diagnosi e il trattamento dell'OSA. Questa nuova informazione non è riportata nell'attuale guida FMCSA e ha creato delle discussioni e, talvolta, anche approcci discordanti nel trattamento dell'OSA nei conducenti commerciali.

Dal momento che la pubblica sicurezza è sempre stata di altissima priorità nel determinare il rischio accettabile in relazione alle condizioni mediche nei conducenti di CMV (e ciò si discosta significativamente dal tipico approccio della medicina clinica), si

è d'accordo che nello stabilire il rischio di incidenti dovuti a condizioni mediche, i conducenti di CMV debbano vantare uno standard medico superiore alla popolazione generale. Una volta stabiliti i rischi alla sicurezza pubblica associati all'OSA, la prevalenza di quest'ultima nella popolazione di conducenti di CMV, e il fatto che la guida sulla diagnosi e il trattamento dell'OSA abbia 15 anni, l'American College of Chest Physician, l'American College of Occupational and Environmental Medicine e la National Sleep Foundation hanno istituito un reparto operativo che si occupa dell'importanza della sicurezza e del rischio medico nei conducenti di CMV. Il reparto operativo perseguiva le seguenti attività: (1) revisionare la letteratura scientifica esistente in materia di diagnosi e trattamento dell'OSA; (2) revisionare gli standard medici e le linee guida sull'OSA da parte delle agenzie dell'US Department of Transportation e degli equivalenti gruppi internazionali; (3) revisionare gli altri rapporti e raccomandazioni del National Transportation Safety Board, dell'FMCSA e di altri; (4) abbozzare un documento preliminare di risultati; (5) sviluppare una serie di raccomandazioni relative allo screening, alla diagnosi, al trattamento, al ritorno al lavoro e al follow-up; e (6) sottolineare altre importanti questioni come la compliance, la durata della certificazione e la necessità di ricerche.

Questo rapporto della task force fornisce conclusioni dettagliate tratte da estese review, dopo aver preso in rassegna documenti provenienti da diverse fonti riguardo a parecchi argomenti rilevanti. Le review dettagliate pongono l'attenzioni sui seguenti argomenti: (1) definizione di apnea da sonno; (2) regolamenti attuali, raccomandazioni e linee guida; (3) identificazione dei pazienti a rischio di apnea da sonno e relativa diagnosi; (4) valutazione oggettiva della sonnolenza e della performance; (5) identificazione dei conducenti di CMV con apnea da sonno che sono ad alto rischio di incidenti; (6) trattamento dell'apnea da sonno nei conducenti di CMV; (7) considerazioni pratiche e (8) altri argomenti di ricerca. Queste conclusioni hanno fatto scaturire la formulazione di raccomandazioni di consenso circa la diagnosi e il trattamento dell'OSA nei conducenti commerciali. Le informazioni presentate in otto sezioni non sono riassunte qui ma vengono riportate dettagliatamente nei riferimenti bibliografici di questa relazione.[1] Le categorie di raccomandazioni si focalizzano su quanto segue: screening, diagnosi, trattamento, compliance ed efficacia, ritorno al lavoro dopo trattamento dell'OSA e follow-up.

Le Tabelle 1, 2 riportano una panoramica di queste raccomandazioni. Comunque, la task force raccomanda che l'esaminatore medico dei conducenti commerciali valuti ciascun conducente singolarmente e ricavi un giudizio responsabile sul benessere di lui o di lei sulla base di criteri specifici inclusi quelli elencati nelle Tabelle 1, 2. Questi criteri non possono prevedere ogni singola situazione che l'esaminatore incontra, e il giudizio finale è di competenza del medico esaminatore del conducente commerciale. Altri test aggiuntivi sono opzionali e si basano sul giudizio clinico, al fine di documentare assenza di eccessiva sonnolenza.

*Dal OccuMedix, Inc. (Dr. Hartenbaum), Dresher, PA; Division of Pulmonary/Critical Care Medicine (Dr. Collop), Johns Hopkins University, Baltimore, MD; Divisions of Sleep Medicine and Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine (Dr. Rosen), Department of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA; Division of Pulmonary Critical Care and Sleep Medicine (Dr. Phillips), University of KY College of Medicine, Lexington, KY; Division of Respirology (Dr. George), University of Western Ontario, Director, Sleep Laboratory, London Health Sciences Centre, London ON, Canada; Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine (Dr. Rowley), Department of Internal Medicine, Wayne State University School of Medicine, Harper University Hospital, Detroit, MI; The Sleep and Behavior Medicine Institute and Pulmonary Physicians of the North Shore (Dr. Freedman), Bannockburn, IL; Biobehavioral and Health Sciences Division (Dr. Weaver), University of Pennsylvania School of Nursing, Philadelphia, PA; Indira, MD, MPH, Assistant Professor of Medicine, Divisions of Sleep, Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr. Gurubhagavatula), Department of Medicine, University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, PA; Center for Sleep Disorders Research (Dr. Strohl), Case Western Reserve University School of Medicine, Louis Stokes DVA Medical Center, Cleveland OH; IHC Health Services to Business (Dr. Leaman), Intermountain WorkMed, Salt Lake City, UT; e Arkansas Occupational Health (Dr. Moffitt), Springdale, AR.

Manoscritto ricevuto il 30 giugno 2006; revisione accettata il 6 luglio 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Nancy Collop, MD, FCCP, Associate Professor of Medicine, Division of Pulmonary/Critical Care Medicine, Johns Hopkins University, 1830 East Monument St, Room 555, Baltimore, MD 21205; e-mail: ncollop1@jhmi.edu

(CHEST 2006; 130:902-905)

Bibliografia

1 Hartenbaum N, Collop N, Rosen I, et al. Sleep apnea and commercial motor vehicle operators: statement from the joint task force of the American College of Chest Physicians, American College of Occupational and Environmental Medicine, and the National Sleep Foundation. J Occup Environ Med 2006 (in press)

Tabella 1—*Raccomandazioni per lo screening di conducenti di veicoli commerciali con possibile o probabile apnea da sonno*

Qualificato in ambito medico a guidare veicoli commerciali se il conducente risponde a uno dei seguenti criteri:	Valutazione in servizio raccomandata qualora il conducente rientri in una delle seguenti cinque categorie maggiori (certificazione di massimo 3 mesi):	Valutazione immediata fuori servizio raccomandata qualora il conducente presenti una delle seguenti componenti:
1. Assenza di conclusioni positive o nessuno dei fattori di valutazione elencati in servizio	1. Anamnesi del sonno suggestiva di OSA (russamento, eccessiva sonnolenza diurna, apnee accertate)	1. Osservazione di una eccessiva sonnolenza diurna inspiegabile (addormentamento nella stanza d'attesa o in quella degli esami) o dichiarata eccessiva sonnolenza
2. Diagnosi di OSA con documentata compliance alla terapia continua CPAP	2. Due o più tra: (1) body mass index > 35 kg/m2; (2) circonferenza del collo > 17 pollici negli uomini e > 16 nelle donne; (3) ipertensione (recente, non controllata o non controllabile con meno di due farmaci)	2. Incidente con motoveicolo (fuoriuscita di strada, collisione posteriore, a torto) verosimilmente correlata al disturbo del sonno anche qualora sia stato valutato un disturbo provvisorio del sonno
	3. Punteggio alla scala del sonno di Epworth >10	3. Punteggio alla scala del sonno di Epworth ≥ 16 o esiti funzionali del punteggio al questionario del sonno < 18
	4. Disordine del sonno precedentemente diagnosticato; dichiarata compliance, ma senza visite mediche o documentazione di compliance recenti disponibili alla consultazione immediata (dev'essere eseguita una revisione al massimo ogni 3 mesi); se si ritiene che non vi sia compliance, dev'essere rimosso dal servizio (considerando anche il trattamento chirurgico)	4. Disordine del sonno precedentemente diagnosticato (1) senza compliance (CPAP non tollerata); (2) nessun recente follow-up (assenza dell'intervallo di tempo raccomandato); (3) nessun approccio chirurgico e nessun follow-up oggettivo
	5. Indice apnea- ipopnea > 5 ma < 30 in un primitivo studio del sonno o alla polisonnografia e mancanza di eccessiva sonnolenza diurna (punteggio alla scala del sonno di Epworth < 11); assenza di documentati incidenti con veicolo a motore; assenza di ipertensione il cui controllo richieda due o più farmaci	5. Indice apnea-ipopnea >30

Tabella 2—*Raccomandazioni riguardanti la valutazione dello stato di salute dei conducenti commerciali con possibile o probabile apnea da sonno*

Categorie	Raccomandazioni
Diagnosi	1. La diagnosi dovrebbe essere determinata da un medico e confermata dalla polisonnografia, preferibilmente in un laboratorio del sonno accreditato o da uno specialista del sonno accreditato. 2. Uno studio full-night dovrebbe essere eseguito a meno che non sia indicato uno studio split-night (OSA grave identificata dopo almeno 2 ore di sonno).
Trattamento	1. La diagnosi dovrebbe essere determinata da un medico e confermata dalla polisonnografia, preferibilmente in un laboratorio del sonno accreditato o da uno specialista del sonno accreditato. 2. Uno studio full-night dovrebbe essere eseguito a meno che non sia indicato uno studio split-night (OSA grave identificata dopo almeno 2 ore di sonno). 3. Il trattamento di prima linea per i conducenti di CMV con OSA dovrebbe essere effettuato tramite pressione positiva (pressione positiva continua, pressione positiva bilivello). 4. Tutti i conducenti di CMV che abbiano ricevuto trattamento con pressione positiva devono usare un macchinario in grado di misurare il tempo di applicazione della pressione. 5. Un uso medio minimo accettabile di pressione positiva continua è di 4 ore nell'arco di un periodo di 24 ore, ma i conducenti dovrebbero essere avvisati che un trattamento più duraturo potrebbe essere di maggio beneficio.
Ritorno al lavoro dopo trattamento (con CPAP)	1. Dopo all'incirca una settimana di trattamento il paziente deve contattare il fornitore dell'equipaggiamento medico definitivo, un responsabile del trattamento o lo specialista del sonno. 2. Un indice apnea-ipopnea < 5 viene documentato all'inizio del trattamento protratto con pressione positiva (full-night o split-night) o dopo chirurgia o utilizzo di apparecchio orale; un indice apnea- ipopnea è ≤ 10 a seconda dei reperti clinici. 3. Informarsi sull'adattamento del conducente alla maschera e sulla sua compliance, e ricordare a lui/lei di portare con sé (qualora la utilizzi) una card o l'apparecchio alla seduta successiva. 4. Tra le 2 e le 4 settimane dall'inizio della terapia il conducente dovrebbe essere rivalutato da uno specialista del sonno, e la sua compliance e la sua BP (pressione sanguigna) dovrebbero essere indagate. 5. Se il conducente è compliante e la BP sta migliorando (deve soddisfare i criteri FMCSA), può tornare al lavoro ma dovrebbe avere un certificato che non duri più di 3 mesi.
Ritorno al lavoro dopo trattamento (trattamento con dispositivi orali)	1. Le apparecchiature orali dovrebbero essere utilizzate come terapia primaria qualora l'indice apnea-ipopnea sia < 30. 2. Prima di ritornare in servizio, il conducente deve fare uno studio di follow-up del sonno il quale dimostri un indice apnea-ipopnea < 5 o ≤ 10 nel periodo in cui il paziente applica un dispositivo orale. 3. Tutti i sintomi di sonnolenza riportati devono essere risolti, e la BP deve essere controllata o in miglioramento (deve soddisfare i criteri FMCSA).
Ritorno al lavoro dopo trattamento (trattamento chirurgico o riduzione del peso)	Il conducente dovrebbe fare uno studio di follow-up; l'indice apnea-ipopnea è idealmente < 5, ma si richiede che sia ≤ 10 per essere efficace.

L'attuale trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare*

È ora di definire nuovamente il successo

Stuart Rich, MD, FCCP

Nel decennio precedente sono state approvate tre classi di farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. Una revisione dei dati clinici relativi ai prostanoidi, agli antagonisti dell'endotelina e agli inibitori della fosfodiesterasi-5 ha evidenziato che tutti hanno un'efficacia uguale nella distanza percorsa nel test del cammino di 6 minuti a 12-16 settimane, il che era l'obiettivo primario negli studi clinici randomizzati. Tuttavia, si sa poco sui loro effetti a lungo termine o su come questi farmaci influiscano sulla malattia sottostante oppure no. La terapia è attualmente considerata efficace se determina un miglioramento nella tolleranza all'esercizio a 4 mesi. Sono necessari ulteriori studi per caratterizzare meglio come questi trattamenti influiscano sulla vascolarizzazione polmonare dal punto di vista fisiopatologico, biologico ed emodinamico e se la sopravvivenza migliori realmente.

(CHEST Edizione Italiana 2006; 4:56-60)

Parole chiave: bosentan; studi clinici; prostaciclina; sildenafil

Abbreviazioni: IPAH = ipertensione arteriosa polmonare idiopatica; PAH = ipertensione arteriosa polmonare

L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) è tuttora una malattia difficile da trattare. L'approvazione di parecchi farmaci per la PAH è stata accolta con ottimismo, ma un regime terapeutico altamente efficace deve ancora emergere. Inoltre, non si conosce quali criteri di efficacia rappresentino meglio un risvolto positivo della malattia.

La storia naturale della PAH

La storia naturale della PAH idiopatica (IPAH) non trattata è stata ben caratterizzata dal National Institutes of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension[1] che è stato redatto in un'era in cui la terapia era costituita dai diuretici e dal supplemento di ossigeno. I pazienti con PAH si presentavano con dispnea da sforzo, capacità di esercizio limitata e segni e sintomi compatibili con scompenso cardiaco destro. Questi pazienti quando venivano sottoposti a cateterismo cardiaco presentavano una pressione arteriosa polmonare elevata e un aumento delle resistenze vascolari. La sopravvivenza media dei pazienti registrati era di 2,8 anni dalla diagnosi; l'aumento della sopravvivenza era un obiettivo fondamentale della terapia.[2] Il fatto che i pazienti avevano una sopravvivenza di 6 anni se erano classificati nella classe funzionale II e soltanto di 6 mesi se appartenevano alla classe funzionale IV, evidenziava la relazione tra sintomatologia ed esito. Se i farmaci che migliorano la sintomatologia della PAH a breve termine migliorano anche la prognosi a lungo termine è, di conseguenza, un quesito critico. Dobbiamo ricordare che la terapia inotropa a lungo termine nei pazienti con insufficienza cardiaca del cuore sinistro ha migliorato la sintomatologia, la tolleranza all'esercizio e l'emodinamica, ma ha accorciato il tempo di sopravvi-

*Dalla Section of Cardiology, University of Chicago, Chicago, IL. Il Dr. Rich è, inoltre, consulente part-time del United Therapeutics Corporation.

Manoscritto ricevuto il 2 febbraio 2006; revisione accettata il 25 agosto 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Stuart Rich, MD, FCCP, University of Chicago, 5841 S Maryland Ave, MC 2016, Chicago, IL 60612; e-mail: srich@medicine.bsd.uchicago.edu

(CHEST 2006; 130:1198-1202)

venza.[3] È importante ricordare questo fatto, dato che questi pazienti muoiono per insufficienza cardiaca del cuore destro.

L'ipertensione arteriosa polmonare è reversibile?

Dobbiamo stabilire che tipo di trattamento è possibile effettuare per accertarci di un risultato realistico negli studi terapeutici. La questione è se la malattia è davvero reversibile e/o se ad un certo stadio la potenziale reversibilità scompare.

L'esperienza con calcio-antagonisti nel trattamento della PAH merita alcune riflessioni. L'efficacia a lungo termine dei calcio-antagonisti concerne un selezionato gruppo di pazienti con PAH in cui la pressione arteriosa polmonare si riduce marcatamente.[4] Questi pazienti mostrano marcata vasoreattività al momento del cateterismo cardiaco e hanno un importante abbassamento della pressione arteriosa polmonare con l'uso di calcio-antagonisti per periodi che superano i 20 anni.[5,6] Nonostante questi dati non derivino da uno studio clinico randomizzato, la marcata sopravvivenza a lungo-termine di questi pazienti è un argomento interessante nel sostenere che i pazienti che rispondono alla terapia con calcio-antagonisti al punto che la loro pressione arteriosa polmonare raggiunge valori quasi normali non moriranno per questa malattia.[5,6] È logico supporre che in questi pazienti il trattamento abbia arrestato la progressione della malattia.

Esiste un case-report[7] di un paziente sottoposto a trapianto polmonare singolo per PAH che è altrettanto significativo. Al momento del trapianto il paziente presentava tutte le caratteristiche classiche sia emodinamiche che istologiche della PAH avanzata. In seguito al trapianto, il paziente ebbe un recupero completo, ma morì 9 anni più tardi per rigetto cronico del polmone trapiantato. Nell'autopsia è stato visto che la malattia si era invertita nel polmone nativo che era affetto da PAH al momento del trapianto, il che suggerisce che soltanto l'abbassamento della pressione arteriosa polmonare a livelli pressoché normali con il trapianto di un solo polmone è stato un adeguato stimolo per arrestare la progressione e permettere il capovolgimento della malattia nel polmone nativo. Questo stesso fenomeno, imputabile come *scarico emodinamico*, è stato dimostrato in animali[8] e pazienti con cardiopatia congenita.[9] Di conseguenza, sembra che la PAH sia potenzialmente reversibile, anche in stadi avanzati. Questi dati, insieme all'esperienza dei calcio-antagonisti, suggeriscono che l'abbassamento della pressione arteriosa polmonare è la chiave di una terapia a lungo termine di successo.

Che cosa abbiamo ottenuto con le terapie approvate?

Negli ultimi 10 anni sono state approvate dalle autorità tre categorie di farmaci per il trattamento della PAH. Comprendono i prostanoidi,[10-13] gli antagonisti del recettore dell'endotelina[14] e gli inibitori della fosfodiesterasi-5.[15] Tuttavia, queste terapie sono state approvate non perché abbassano la pressione arteriosa polmonare, ma perché migliorano la performance nel test del cammino 6 minuti, il che era l'obiettivo primario degli studi. È valido chiedersi se questo è un obiettivo appropriato e se può essere affidabile nel valutare la capacità di queste terapie di arrestare la progressione o di indurre la regressione di questa malattia devastante.

Il test del cammino 6 minuti è stato scelto come obiettivo primario negli studi sull'ipertensione polmonare, in quanto le autorità hanno riconosciuto che i pazienti sono sintomatici a causa della scarsa tolleranza allo sforzo e che è valido migliorare la sintomatologia attribuibile alla malattia. Il problema con il test del cammino 6 minuti è che viene influenzato da diversi fattori, compresi l'età, il sesso, l'altezza e il peso,[16] il che rende difficile sapere quale sarebbe il valore normale per ogni paziente. È un test che attira perché è facile da eseguire, poco costoso e riproducibile. Negli studi clinici, il miglioramento nella distanza percorsa durante il test del cammino 6 minuti nei pazienti che assumevano la terapia che ha portato all'approvazione dei farmaci andava dal 3 al 17% rispetto al basale (Tabella 1). È discutibile se questo rifletta un cambiamento significativo nella malattia. Sarebbe significativo se l'aumento della distanza percorsa durante il test del cammino 6 minuti si traducesse in un miglioramento nella classe funzionale, dal momento che il miglioramento della classe funzionale riflette una

Tabella 1—*L'effetto dei trattamenti per la PAH sulla distanza percorsa nel test del cammino di 6 minuti in pazienti che assumono una terapia in studi clinici randomizzati**

Terapia	Aumento della distanza percorsa nel test del cammino di 6 minuti, m	Aumento rispetto al basale, %	Distanza percorsa finale, m
Epoprostenolo			
PPH[10]	31	10	362
SSD[11]	46	17	316
Treprostinil[12]	10	3	336
Iloprost[13]	31	9	361
Bosentan[14]	36	11	366
Sildenafil[15]	40	12	384

*PPH = ipertensione polmonare primitiva; SSD = sclerodermia.

terapia di successo nei pazienti con insufficienza cardiaca.[17] Tuttavia, negli studi clinici sulla PAH, nonostante i cambiamenti nella classe funzionale tendano verso il miglioramento, nella maggioranza dei casi i pazienti rimangono in classe funzionale III e IV mentre assumono la terapia, il che si associa ad una prognosi sfavorevole.

In questi studi l'emodinamica ha rappresentato un obiettivo secondario importante, dal momento che fornisce informazioni dirette sullo stato della circolazione polmonare. Purtroppo, questi trattamenti sono scarsamente efficaci dal punto di vista emodinamico. Infatti, le terapie approvate producono soltanto una minima riduzione della pressione arteriosa polmonare (Tabella 2). Questa probabilmente è la ragione per cui i pazienti responsivi alla terapia con calcio-antagonisti presentano un miglioramento importante in tutti gli aspetti della malattia[5,6] rispetto ai pazienti che assumono altre terapie. Tuttavia, se i trattamenti approvati per la PAH non portano ad un abbassamento della pressione arteriosa polmonare, ci si dovrebbe chiedere come funzionano.

La mortalità sarebbe un obiettivo importante, ma gli studi delle terapie attualmente approvate si limitano a 12-16 settimane di durata, che non è un tempo sufficientemente lungo per considerare la sopravvivenza come obiettivo. L'unico trattamento che ha avuto un impatto favorevole sulla sopravvivenza a breve termine è l'epoprostenolo e.v. in pazienti con IPAH.[10] In questo studio ha partecipato un'alta percentuale di pazienti estremamente gravi, le cui condizioni erano instabili e la percentuale di morte era più alta di quella prevista nei pazienti randomizzati a ricevere il placebo. Ci sono stati dei tentativi di utilizzare sostituti della mortalità che fanno riferimento al *periodo di peggioramento clinico*, che è caratterizzato da un numero di episodi clinici che comprendono la necessità di terapia diuretica, la necessità di ospedalizzazione e la necessità di trattamento salvavita vasopressorio e.v.[11-15] Tuttavia, questi obiettivi complessi non sono mai stati validati per il trattamento dei pazienti con PAH, così non è ancora noto che cosa rappresentano. Fa riflettere, tuttavia, il fatto che l'unico studio clinico sulla PAH randomizzato[18] che ha scelto di valutare il risultato nei pazienti dopo un anno di terapia (piuttosto che 3-4 mesi) ha evidenziato un iniziale aumento nella distanza percorsa nel test del cammino 6 minuti dopo 3 mesi (sovrapponibile ai risultati di tutti gli altri trattamenti), ma dopo un anno il miglioramento non era significativo. Non è noto se le terapie attualmente approvate sarebbero in grado di avere successo dopo 12 mesi. Anche se alcuni si sono chiesti[19] se gli studi controllati con placebo sarebbero etici per un periodo più lungo, il fatto che nessun'altra terapia oltre l'epoprostenolo e.v. nei pazienti con IPAH che appartengono alla classe funzionale IV sembri migliorare la sopravvivenza suggerirebbe che non soltanto è etico, ma necessario.

I clinici generalmente non sono a conoscenza di come i requisiti per l'approvazione da parte dell'agenzia differiscano dalle loro aspettative su terapie efficaci. È ironico anche che la Food and Drug Administration degli Stati Uniti approvi una terapia per i pazienti basata su una minima dimostrazione di efficacia che sarebbe inaccettabile come standard nella ricerca su animali. Non è noto se le terapie approvate per la PAH abbiano un effetto diretto sulla vascolarizzazione polmonare dei pazienti con PAH. Per quanto ne sappiamo, il miglioramento della distanza percorsa durante il test del cammino di 6 minuti dipende da un effetto transitorio sulla gittata cardiaca durante l'esercizio.

Tabella 2—*Effetto delle terapie per la PAH sulla pressione arteriosa polmonare in pazienti che ricevevano una terapia attiva in studi clinici randomizzati**

Terapia	Caduta del valore medio di pressione arteriosa polmonare, mm Hg	Caduta dal valore basale
Epoprostenolo		
PPH[10]	4,8	9
SSD[11]	5,0	9
Treprostinil[12]	2,3	4
Iloprost[13]	4,6	9
Bosentan[14]	1,6	2
Sildenafil[15]	2,7	5

*Vedere Tabella 1 per le abbreviazioni non usate nel testo.

Come dovremmo valutare le terapie per la PAH?

La terapia con epoprostenolo e.v. è stata studiata approfonditamente a seguito della sua approvazione nel 1995. Ci sono pochi dubbi che tale terapia produca benefici a lungo-termine in pazienti con PAH avanzata; tuttavia, il suo meccanismo d'azione resta un mistero. È stato caratterizzato come un vasodilatatore,[20,21] un isotropo,[22] un anticoagulante[23] e un inibitore di fattori di crescita,[24] ma non esistono dati istopatologici riguardanti i suoi effetti sul circolo vascolare polmonare in soggetti umani con PAH. Peraltro, conosciamo ancora meno sugli effetti di altre terapie usate in soggetti umani affetti da PAH.

Considerando terapie combinate, terapie alternative e trattamenti più recenti, è tempo per i clinici che si occupano di ipertensione polmonare di focalizzare di nuovo l'attenzione su che cosa rappresenta un trattamento efficace di questa patologia. È chiaro

che per l'approvazione dei farmaci è necessario negoziare con l'autorità di controllo una costellazione di obbiettivi da usare nella valutazione di efficacia dei farmaci stessi. In ogni caso, gli studi clinici non dovrebbero essere condotti per raggiungere il minimo beneficio accettabile con il minimo numero di test. Piuttosto, è necessario pretendere che tali studi tentino di concentrarsi sul meccanismo d'azione, di definire la popolazione che potrebbe trarre beneficio dal farmaco e che siano in grado di caratterizzare come il farmaco abbia influenzato lo stato di malattia. Se il test del cammino 6 minuti deve essere usato come obbiettivo primario, ci si dovrebbe chiedere se qualunque studio clinico sul trattamento della PAH sia valido se condotto per una durata inferiore a 12 mesi. La mortalità rimane un obbiettivo inequivocabile che può essere valutato solo in una modalità prospettica, randomizzata condotta per un periodo di tempo adeguato.

Negli ultimi anni si è osservato un marcato chiarimento riguardo i possibili meccanismi biologici della IPAH o primitiva compresa la scoperta della base genetica per la PAH familiare.[25] L'ipertrofia delle cellule muscolari lisce del tessuto vascolare polmonare,[26] la mancanza di una normale apoptosi delle linee cellulari muscolari lisce[27] ed endoteliali,[28] l'emergere di un fenotipo di cellule endoteliali resistente all'apoptosi monoclonale[29] e l'eccessiva espressione di fattori di crescita vascolari, inclusi la serotonina,[30] il fattore basico di crescita dei fibroblasti,[31] il fattore di crescita dell'endotelio vascolare,[32] il fattore di crescita derivato dalle piastrine[33] e l'angiopoietina,[34] sono tutti fattori che testimoniano la presenza di anomalie nelle normali cascate di regolazione che controllano la crescita vascolare polmonare. È verosimile che diversi meccanismi biologici emergeranno come cause della PAH, la qual cosa potrebbe spiegare le differenze nella modalità di presentazione dei pazienti, nel loro decorso clinico e il perché alcuni pazienti rispondono alla terapia ed altri no. Data la disponibilità di moderne tecniche di genomica e proteomica, è tempo per la valutazione delle terapie della PAH di entrare nell'era della biologia molecolare. Gli obbiettivi degli studi clinici devono includere ciò che può fornire informazioni importanti riguardanti il processo della malattia e andare oltre le richieste limitate delle autorità di controllo.

A mio parere, studi clinici randomizzati a lungo termine saranno essenziali se vogliamo capire che come questi trattamenti agiscono o non agiscono. Come studiosi clinici noi possiamo e dovremmo insistere sul fatto che gli studi clinici futuri sulla PAH si sforzino di includere i seguenti:

- Un obbiettivo sull'esercizio per determinare come il trattamento influisca sulla tolleranza all'esercizio. C'è stata un'eccezionale resistenza a considerare qualunque altro test oltre al test del cammino di 6 minuti per la PAH; tuttavia, i dati suggeriscono che altri tipi di test, anche se più complessi o meno comunemente usati, potrebbero essere più rappresentativi.[35,36] Questa area ha bisogno di essere sviluppata.
- Un obbiettivo emodinamico per comprendere gli effetti delle terapie sulla pressione arteriosa polmonare e sul flusso ematico. Dal momento che il fine emodinamico è quello di riportare la pressione arteriosa polmonare alla normalità, una valutazione del successo nell'ottenere questo scopo deve far parte degli studi clinici.
- Un obbiettivo anatomico per caratterizzare quali effetti le terapie hanno direttamente sul sistema vascolare (es. rimodellamento). Notevoli progressi nelle tecniche di imaging vascolare[37,38] ora ci danno la straordinaria opportunità di ottenere informazioni riguardo all'istopatologia che prima potevano essere ottenute solo con la biopsia a cielo aperto.
- Un obbiettivo biologico per capire i meccanismi attraverso i quali il trattamento potrebbe influenzare il processo patologico. Sarebbe istruttivo vedere se un farmaco efficace produce una riduzione sostenuta nei livelli dei fattori di crescita che sono stati considerati in grado di perpetuare il processo patologico.[39]
- Un obbiettivo sulla sopravvivenza per essere sicuri che i benefici a breve termine non siano controbilanciati da un'aumentata mortalità a lungo termine. I dati sui benefici riguardo alla sopravvivenza ottenuti da studi in aperto basati sui database del National Institutes of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension non sono adeguati.[40,41]

Nonostante le raccomandazioni[19] basate sul consenso degli esperti, non sappiamo realmente come valutare nel modo migliore la risposta alla terapia, a che punto un paziente necessita di cambiare terapia o se dovremmo aggiungere o sostituire i farmaci. Quando uno studio clinico è completato, dobbiamo essere in grado di sapere che la terapia sta facendo di più che aumentare la distanza media percorsa durante sei minuti di cammino, il che può essere statisticamente significativo ma di scarsa rilevanza clinica.

Bibliografia

1 Rich S, Dantzker R, Ayres S, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Intern Med 1987; 107:216–223

2 D'Alonzo G, Barst R, Ayres S, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991; 115:343–349

3 Felker GM, O'Connor CM. Inotropic therapy for heart failure: an evidence-based approach. Am Heart J 2001; 142:393–401
4 Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. Circulation 1987; 76:135–141
5 Rich S, Kaufman E, Levy P. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327:76–81
6 Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005; 111:3105–3111
7 Levey N, Liapis H, Eisenberg P, et al. Pathologic regression of primary pulmonary hypertension in left native lung following right single-lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2001; 20:381–384
8 O'Blenes S, Fischer S, McIntyre B, et al. Hemodynamic unloading leads to regression of pulmonary vascular disease in rats. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 121:279–289
9 Wagenvoort CA, Wagenvoort N, Draulans-Noe Y. Reversibility of plexogenic pulmonary arteriopathy following banding of the pulmonary artery. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 87: 876–886
10 Barst R, Rubin L, Long W, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996; 334:296–301
11 Badesch D, Tapson V, McGoon M, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. Ann Intern Med 2000; 132:425–434
12 Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:800–804
13 Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002; 347:322–329
14 Rubin L, Badesch D, Barst R, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; 346: 896–903
15 Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005; 353:2148–2157
16 Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:1384–1387
17 Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, et al. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. J Am Coll Cardiol 1992; 20:301–306
18 Barst R, McGoon M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2003; 41:2119–2125
19 Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126(suppl):35S–62S
20 Rubin I, Groves B, Reeves J, et al. Prostacyclin-induced pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. Circulation 1982; 66:334–338
21 Jones K, Higenbottam T, Wallwork J. Pulmonary vasodilation with prostacyclin in primary and secondary pulmonary hypertension. Chest 1989; 96:784–789
22 Rich S, McLaughlin V. The effects of chronic prostacyclin therapy on cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1999; 34:1184–1187
23 Sim A, McCraw A, Cleland M, et al. Effects of a stable prostacyclin analogue on platelet function and experimentally-induced thrombosis in the microcirculation [in German]. Arzneimittelforschung 1985; 35:1816–1818
24 Li RC, Cindrova-Davies T, Skepper JN, et al. Prostacyclin induces apoptosis of vascular smooth muscle cells by a cAMP-mediated inhibition of extracellular signal-regulated kinase activity and can counteract the mitogenic activity of endothelin-1 or basic fibroblast growth factor. Circ Res 2004; 94:759–767
25 Morse J, Jones A, Barst R, et al. Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31–q32. Circulation 1997; 95:2603–2606
26 Yuan J, Aldinger A, Juhaszova M, et al. Dysfunctional voltage-gated K channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. Circulation 1998; 98:1400–1406
27 Zhang S, Fantozzi I, Tigno DD, et al. Bone morphogenetic proteins induce apoptosis in human pulmonary vascular smooth muscle cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2003; 285:L740–L754
28 Tuder R, Groves B, Badesch D, et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. Am J Pathol 1994; 144:275–285
29 Lee S, Shroyer K, Markham N, et al. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. J Clin Invest 1998; 101:927–934
30 Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. J Clin Invest 2001 2001; 108:1141–1150
31 Benisty JI, McLaughlin VV, Landzberg MJ, et al. Elevated basic fibroblast growth factor levels in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest 2004; 126:1255–1261
32 Lassus P, Turanlahti M, Heikkila P, et al. Pulmonary vascular endothelial growth factor and Flt-1 in fetuses, in acute and chronic lung disease, and in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:1981–1987
33 Barst RJ. PDGF signaling in pulmonary arterial hypertension. J Clin Invest 2005; 115:2691–2694
34 Du L, Sullivan C, Chu D, et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. N Engl J Med 2003; 348:500–509
35 Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol 2006; 97:123–126
36 Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, et al. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54:213–222
37 Bressollete E, Dupuis J, Bonan R, et al. Intravascular ultrasound assessment of pulmonary vascular disease in patients with pulmonary hypertension. Chest 2001; 120:809–815
38 Ritman EL. Micro-computed tomography of the lungs and pulmonary vascular system. Proc Am Thorac Soc 2005; 2:477– 480, 501
39 Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005; 353:1412–1413
40 Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, et al. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. Ann Intern Med 1994; 121:409–415
41 McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 2005; 25:244–249
42 Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. Lancet 2001; 358:1119–1123

CHEST Topics in practice management

L'attività di consulenza per la cessazione del fumo*

Una prospettiva di gestione nella pratica

Carol Pohlig, BSN, RN, CPC, ASC

Gli individui continuano a fumare nonostante i vari effetti avversi per la salute dimostrati dal fumo. Dato che è consideratra una condizione medica cronica, gli operatori sanitari sono più coinvolti in sforzi di cessazione. I medici rappresentano spesso la prima linea di difesa, che fornisce l'intervento attraverso la prescrizione, la gestione e la consulenza. Alcuni assicuratori riconoscono questi sforzi come promotori della salute e contenimento dei costi, rivedendo le politiche per comprendere rimborsi. Questo articolo si rivolge alla più recente revisione della politica di cessazione del fumo implementata dai Centers for Medicare e dai Medicaid Services.
(CHEST Edizione Italiana 2006; 4:61-63)

Parole chiave: cessazione; consulenza; G0375; G0376; fumo; consumo di tabacco; gestione pratica; rimborso

Abbreviazioni: IPAH = ACCP = American College of Chest Physicians

L'abitudine di fumare sigarette viene associata a molte condizioni morbose che si sviluppano lungo l'arco della vita dell'individuo. Fumare durante la gravidanza può aumentare il rischio di asma nell'infanzia.[1] La durata dell'abitudine al fumo può limitare il flusso in individui che abbiano età pari o maggiore ai 40 anni.[2] La maggior parte dei casi di BPCO e tumore polmonare sono attribuibili al fumo di sigaretta, e i fumatori hanno più probabilità rispetto ai non fumatori di morire a causa di tumore polmonare.[3,4] Il rapporto causa ed effetto è ben provato e ciò giustifica la necessità di smettere di fumare e di prevenire l'insorgenza delle malattie. Diversi studi dimostrano l'impatto positivo che la cessazione del fumo ha sulla riduzione dei rischi di insorgenza di determinate malattie polmonari.[5,6] La cessazione riesce a sortire maggiore successo in coloro i quali riconoscono la relazione causa-effetto e sono motivati a smettere al fine di migliorare la loro condizione di salute. La motivazione è ancora maggiore quando la gente capisce i rischi legati al fumo, i benefici che derivano dalla cessazione e l'impatto di ciascuno di questi elementi sulle loro vite.[7] I medici sono esposti ad un continuo contatto con il pubblico e hanno la responsabilità di sensibilizzare i loro pazienti con queste informazioni necessarie. Dal momento che "il consumo di tabacco è il rischio per la salute umana che maggiormente si possa prevenire nei paesi sviluppati",[8] molte organizzazioni come l'American College of Chest Physicians (ACCP), supportano fortemente il ruolo dei medici come prima linea di intervento per la riduzione del consumo di tabacco. La possibilità di intervento viene

*Dal University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, PA.
Ms. Pohlig è Senior Coding and Education Specialist, Office of Clinical Documentation, Department of Medicine, University of Pennsylvania Medical Center; Independent Coding and Compliance Consultant, Millennium Healthcare Consulting; Consulting Editor, The Coding Institute's Pulmonology Coding Alert; Associate Editor, ACCP's Appropriate Coding for Critical Care Services and Pulmonary Medicine, 10th and 11th editions; e National and Specialty Board Member, Board of Advanced Medical Coding.
Ms. Pohlig non ha conflitti d'interesse da dichiarare.
Manoscritto ricevuto il 24 gennaio 2006; revisione accettata il 29 giugno 2006.
La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).
Corrispondenza: Carol Pohlig, RN, BSN, University of Pennsylvania Medical Center, 3400 Spruce St, 100 Centrex, Philadelphia, PA 19104; e-mail: carol.pohlig@uphs.upenn.edu
(CHEST 2006; 130:1231-1233)

proposta sia ai soggetti che si mostrano desiderosi di smettere, sia ai soggetti che non mostrano alcuna intenzione di smettere.[8] L'ACCP raccomanda ai medici di sottoporre alla pratica delle cinque A quei soggetti identificati come "desiderosi" di smettere:

- Avere cura di domandare ai pazienti in occasione di ogni visita se abbiano consumato tabacco
- Aiutare i fumatori consigliando loro di smettere
- Accertarsi sulla reale volontà di smettere
- Assistere il paziente con metodi per smettere
- Avere cura di organizzare un follow-up per via telefonica o tramite incontri vis-à-vis.

Relativamente a coloro i quali non manifestano alcuna voglia di smettere, l'ACCP consiglia che medici e pazienti cerchino insieme di identificare le cinque R:

- Rilevanza di smettere per il paziente
- Rischi di malattia legati al consumo prolungato di tabacco
- Ricompense/benefici legati alla cessazione del fumo
- Resistenze alla cessazione interne ed esterne
- Ripetizione dell'intervento di motivazione ad ogni incontro

Due sono le strategie di base per smettere di fumare: quella farmacologia e quella comportamentale. Le misure farmacologiche si limitamno alla terapia di sostituzione della nicotina e al brupopione, mentre le misure comportamentali variano da brevi interventi di consulenza a programmi strutturati. "Una serie di meta analisi suggerisce che la percentuale di coloro che smettono aumenta in proporzione all'aumento dell'intensità dell'intervento e che diverse sessioni maggiori o pari a 10 minuti ottimizzeranno i benefici".[9,10] I medici stabiliscono quale sia l'approccio migliore per ogni paziente , e quanto debba durare ogni intervento. La personalizzazione delle dosi farmacologiche e le sessioni di consulenza offrono dei risultati soddisfacenti.[11]

I costi di gestione della malattia sono di gran lunga maggiori rispetto a quelli destinati alla prevenzione. Gli assicuratori riconoscono gli sforzi compiuti dai medici nella loro attività di consultorio per la cessazione dell'abitudine al fumo e supportano la causa rivedendo la loro politica in modo da includere un rimborso per tali sforzi. Il cambiamento più recente è avvenuto nel 2005 quando i Centers for Medicare e i Meadicaid Services hanno pubblicato le linee guida sui criteri di rimborso per i consultori per la cessazione dal fumo di sigaretta e del consumo di tabacco (http://www.cms.hhs.gov/MedlearnMattersArticles/downloads/MM3834.pdf o http://www.cms.hhs.gov/Transmittals/downloads/R36NCD.pdf). Sono stati creati due nuovi codici dell' Healthcare Common Procedural Coding System che sono entrati in vigore nel Luglio 2005, e riguardano la realizzazione di servizi intermedi e intensivi:

- G0375: visita di consulenza di cessazione del fumo e dell'uso di tabacco; intermedia, > 3 minuti fino a 10 minuti
- G0376: visita di consulenza di cessazione del fumo e dell'uso di tabacco; intensiva, > 10 minuti

I Centers for Medicare e i Meadicaid Services rimborsano i medici che hanno svolto dei servizi di cessazione del fumo ragionevoli e necessari in conformità con i provvedimenti di copertura nazionale e locale. Le indicazioni di copertura delle spese richiedono che il paziente abbia una malattia o un effetto avverso che sia causato o complicato dall'uso di tabacco. "L'effetto avverso" può essere una condizione per la quale il paziente è stato trattato con una terapia il cui metabolismo o dosaggio è inficiato dal consumo di tabacco. Ogni sessione di consultorio medico, fino ad un massimo di quattro, è coperta durante ogni singolo tentativo. Due tentativi medici, per un totale di otto sessioni, sono coperti per un periodo di 12 mesi. Al fine di ricevere il rimborso, il medico o il personale non medico qualificato (per esempio gli infermieri specializzati, gli assistenti medici, gli infermieri ospedalieri, gli assistenti sociali ospedalieri) deve personalmente fornire un servizio che abbia la durata di almeno 3 minuti e registrare la sessione/le sessioni di consultorio con il numero di provider corrispondente, in base alla localizione dei servizi (consulta cap.15, sezioni 170 e 190–210 del Medicare Benefit Policy Manual per le regole di pagamento: http://www.cms.hhs.gov/manuals/Downloads/bp102c15.pdf). I pagamenti variano di regione in regione con una media di 13 $ per G0375 e 25 $ per G0376. Il trattamento inferiore ai 3 minuti è incluso nella visita medica standard e non si può riportare separatamente con i codici G elencati precedentemente.

Relativamente alla politica dei pagamenti, esistono poi delle sfumature che pongono delle restrizioni sui servizi forniti da alcuni individui in determinate aree. Per esempio i medici non possono chiedere il rimborso per l'attività di consultorio di cessazione dal fumo svolta dagli infermieri ospedalieri specializzati "riferibili" a servizi medici di cliniche rurali o a centri di cura qualificati a livello federale poiché questi soggetti solitamente sono degli impiegati con particolari contratti di assunzione. Anche se registrate, tali attività non vengono rimborsate. Maggiori informazioni su tali categorie di servizi possono trovarsi al capitolo 15, sezione 60 del Medicare Benefit Policy Manual (http://www.cms.hhs.gov./manuals/Downloads/bp102c15.pdf). Inoltre, i servizi di cessazione forniti durante la degenza del paziente non

vengono rimborsati se la ragione principale della permanenza è la cessazione dell'abitudine al fumo.

Ogni servizio rimborsato deve essere supportato da documentazione. Questa deve includere indicazioni circa i servizi, la durata e i dettagli relativi alla sessione di consultorio. Si può ricevere un ulteriore pagamento per i servizi di valutazione e gestione effettuati nello stesso giorno e identificabili separatamente dall'attività di consultorio per la cessazione dell'abitudine al fumo. Per esempio, il medico che valuta la dispnea di un paziente affetto da enfisema durante un incontro in cui viene messa in pratica un'attività di consultorio di 7 minuti per la cessazione del fumo, può riportare su questo intervento il codice G0375, la categoria appropriata e il livello di valutazione e gestione (99201-99215). Il medico deve inoltre assegnare, secondo l'International Classification of Diseases, nona Edizione, il Clinical Modification Code che corrisponde, con opportuna documentazione, ad ogni servizio: G0375 con 492.8 (enfisema polmonare, non altrimenti specificato) e 305.1 (disfunzione causata dal consumo di tabacco); 99213 con 786.05 (dispnea) e apporre a seguire il codice 25 alla visita di valutazione e gestione (cioè, 99213-25). Le indicazioni coperte da assicurazione non si limitano soltanto ai casi di enfisema, ma includono un'ampia gamma di condizioni respiratorie e cardiovascolari, come la BPCO (496) o l'asma cronica ostruttiva (493.20).

Sebbene gli assicuratori non-Medicare possono non riconoscere i nuovi codici G del consultorio per la cessazione del fumo, alcuni possono tuttavia avere delle politiche che offrono un rimborso a parte per i medici che compiono sforzi di questo genere ricorrendo a codici alternativi di Health Common Procedural Coding System come S9075 (terapia per la cessazione dell'abitudine al fumo). Le metodologie di pagamento variano dalla capitazione, per la quale i medici identificati come idonei a svolgere tale attività vengono pagati con una percentuale maggiore rispetto alla capitazione standard, a modelli di compenso in base al servizio. I progetti di rinnovamento messi in pratica da diversi assicuratori per entrambe queste metodologie hanno dimostrato che non esiste per il medico un programma di incentivazione che sia più efficace o più efficiente dell'altro.[12]

La documentazione su tali servizi rimane un fattore chiave e dovrebbe riportare una descrizione accurata dell'interazione che è intervenuta. È prudente controllare con ogni assicuratore la copertura dei costi, le norme e le regolamentazioni necessarie per la documentazione. Anche la comunicazione tra i provider e il personale che si occupa dei pagamenti è critica.

La formazione del personale circa i requisiti necessari agli assicuratori al fine di effettuare i rimborsi e le richieste dei provider, incluse le informazioni relative all'incontro registrate su appositi moduli, sono i meccanismi migliori per assicurarsi il compenso.

Il consumo di tabacco e i rischi per la salute che da esso derivano hanno indotto sempre più medici a focalizzare la loro attenzione sul problema e a condurre interventi finalizzati alla cessazione dell'abitudine al fumo. Il riconoscimento di questo servizio da parte degli assicuratori come un'attività a se stante e specifica, è testimoniata dal fatto che essi stessi continuano a finanziarla. Con il supporto da entrambe le parti, sarà più facile identificare i consumatori di tabacco ed offrire loro un'alternativa per raggiungere uno stile di vita più salutare.

Bibliografia

1 Li YF, Langholz B, Salam MT, et al. Maternal and grandma ternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. Chest 2005; 127:1232–1241

2 Zielinski J, Bednarek M. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. Chest 2001; 119:731–736

3 United States Surgeon General. The health consequence of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 1984

4 United States Surgeon General. Reducing the health conse quences of smoking: 25 years of progress. Washington, DC: US Government Printing Office, 1989

5 Buist AS, Sexton GJ, Nagy JM, et al. The effect of smoking cessation and modification on lung function. Am Rev Respir Dis 1976; 114:115–122

6 Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV_1. JAMA 1994; 272:1497–1505

7 Gorecka D, Bednarek M, Nowinski A, et al. Diagnosis of airflow limitation combined with smoking cessation advice increases stop-smoking rate. Chest 2003; 123:1916–1923

8 Joint Committee on Smoking and Health. Smoking and health: physician responsibility; a statement of the Joint Committee on Smoking and Health. Chest 1995; 198:201–208

9 US Department of Health and Human Services. Smoking cessation: clinical practice guidelines. Washington DC: US Department of Health and Human Services, 1996; Agency for Health Care Policy and Research Publication No. 96–0692

10 Rennard SI, Daughton DM. Smoking cessation. Chest 2000; 117:360–364

11 Bars MP, Banauch GI, Appel D, et al. "Tobacco Free With FDNY": the New York City Fire Department World Trade Center Tobacco Cessation Study. Chest 2006; 129:979–987

12 Lobdell, Donna J. Designing provider reimbursement and incentive models for tobacco cessation in managed care settings. California Tobacco Control Alliance. Available at: http://www.tobaccofreealliance.org/pdfs/LobdellMay2001.pdf. Accessed June 20, 2006

CHEST Postgraduate education corner

PULMONARY AND CRITICAL CARE PEARLS

Una donna di 48 anni con noduli polmonari multipli e una massa ventricolare destra*

Kelsey Gray, MD, MS; Edward D. Chan, MD; Julia Alvarado, MD

(CHEST Edizione Italiana 2006; 4:64-67)

Una donna di 48 anni si è presentata in ospedale riferendo da 3 settimane dispnea, dolore toracico, tosse produttiva e febbricola intermittente. Negava perdita di peso, sudorazione notturna o emottisi. Ha ammesso il recente uso endovenoso di eroina e cocaina e una storia di fumo di sigaretta di 12 pacchetti-anno. Il suo unico fattore di rischio per tubercolosi era un periodo di detenzione in carcere 6 anni addietro.

Esame obiettivo

Il suo esame obiettivo evidenziava: temperatura 38,4°C, frequenza cardiaca 118 battiti/min, PA 184/90 mm Hg, frequenza respiratoria 20 atti/min e saturazione d'ossigeno in aria ambiente del 98%. Era cachettica. All'esame cardiovascolare, si presentava tachicardica con una forte componente polmonare del secondo tono cardiaco. L'esame del torace era negativo all'auscultazione bilateralmente. Non vi era evidenza di linfoadenopatia. Le sue estremità non presentavano ippocratismo, cianosi o edema. Tutti gli altri aspetti dell'esame fisico non erano degni di rilievo.

Dati di laboratorio

I dati di laboratorio indicavano una conta leucocitaria di 28900/µL con l'89% di neutrofili, il 6% di monociti, il 4% di linfociti e l'1% di eosinofili. Emoglobina, conta piastrinica, elettroliti serici e lattato deidrogenasi erano tutti nei limiti della norma. Gli esami colturali di sangue, urine ed espettorato erano negativi. La ricerca diretta di bacilli acido-alcol resistenti e gli esami colturali erano anch'essi negativi. Gli esami di laboratorio per HIV, Legionella, Coccidioides e Mycoplasma erano negativi.

Diagnostica per immagini

Sono state eseguite una radiografia del torace (Figura 1) e una TC del torace (Figura 2).

FIGURA 1. Radiografia del torace.

*Dal Department of Internal Medicine (Drs. Gray e Alvarado), Denver Health Medical Center; e Department of Medicine (Dr. Chan), National Jewish Medical and Research Center, Denver, CO.

Gli autori hanno dichiarato all'ACCP la non sussistenza di significativi conflitti di interesse con nessuna azienda/istituzione i cui prodotti o servizi possano essere discussi in questo articolo.

Manoscritto ricevuto il 6 novembre 2005; revisione accettata il 19 marzo 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Julia Alvarado, MD, Department of Internal Medicine, Denver Health Medical Center, 660 Bannock St, M.C. 4000, Denver, CO 80204; e-mail: Julia.Alvarado@dhha.org

(CHEST 2006; 130:1248-1251)

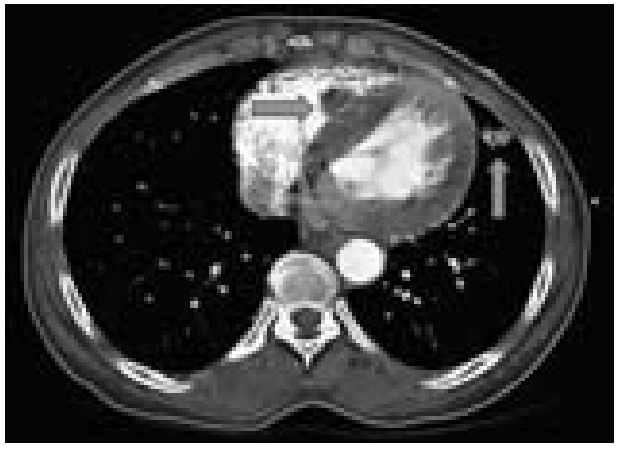


FIGURA 2. TC del torace.

A questo punto quale esame diagnostico dovrebbe essere eseguito? Qual è la probabile diagnosi?

Diagnosi: Fibroelastoma papillare della valvola tricuspide confermato dall'ecocardiografia transesofagea

Le masse cardiache sono da 100 a 1000 volte di origine più probabilmente metastatica piuttosto che tumori cardiaci primitivi. I tumori cardiaci primitivi sono rari, con una prevalenza stimata dello 0,02% della popolazione, e il mioma è il tipo più comune. Il 75% dei tumori cardiaci primitivi sono benigni, e i fibroelastomi papillari sono il secondo istotipo più comune. Si pensa che questi tumori abbiano un'uguale distribuzione fra i sessi, e più spesso si osservino negli adulti. Circa il 90% dei tumori sono valvolari, interessando la valvola aortica (45%), la mitrale (35%), la tricuspide (15%) e la valvola polmonare (15%). La loro eziologia non è nota. Ancora, è stato osservato che spesso si verificano in aree di irritazione endocardiaca, come valvole cardiache ispessite o stenotiche e possono, di conseguenza, rappresentare un processo degenerativo.

Grossolanamente, i fibroelastomi papillari rassomigliano all'anemone di mare quando è immerso in acqua, dato che sono composti da fronde allungate e papille ramificate che si congiungono ad uno stretto gambo. La maggior parte dei tumori misura < 1,5 cm di diametro ed è solitario. Istologicamente, questi tumori non sono vascolarizzati ed hanno un nucleo di tessuto connettivo composto da collagene, fibrina e fibre di elastina con una matrice di mucopolisaccaridi acidi. L'intera struttura è rivestita di cellule endocardiche.

Prima dell'ampia diffusione dell'ecocardiografia, la maggior parte dei fibroelastomi papillari veniva scoperta durante le autopsie. La sensibilità dell'ecocardiografia transtoracica nel rilevare i fibroelastomi papillari più piccoli di 0,2 cm è di circa l'88,9%. Le loro caratteristiche ecocardiografiche peculiari sono le piccole dimensioni, la congiunzione all'endocardio attraverso un gambo o peduncolo che è molto mobile, con aspetto rifrangente ed aree di ecolucenza all'interno dello stesso tumore. L'ecocardiografia transesofagea con la sua maggiore risoluzione, fornisce una valutazione più completa ed accurata dell'estensione del tumore, delle dimensioni e della sua congiunzione anatomica.

Questi tumori possono essere occasionalmente visualizzati alla TC. La RM, tuttavia, è superiore alla TC perché questa modalità permette la rappresentazione su piani multipli ed una migliore caratterizzazione dei tessuti molli. L'RM non è mai stata confrontata direttamente con l'ecocardiografia transesofagea nell'imaging dei fibroelastomi papillari cardiaci. Difatti, l'RM potrebbe essere superiore per l'imaging dei tumori cardiaci, dato che suggerisce più frequentemente un'eziologia, caratterizza la relazione del tumore con le strutture adiacenti ed identifica le lesioni extracardiache associate.

I fibroelastomi papillari sono molto spesso reperti accidentali quando un paziente si sottopone ad ecocardiografia, cateterismo cardiaco, cardiochirurgia o durante l'esame post-mortem. Sebbene la maggior parte di essi siano clinicamente silenti, hanno il potenziale di causare morbilità e mortalità significative a causa dell'effetto massa o quando pezzi delle fronde papillari o dei trombi attaccati embolizzano. I fibroelastomi papillari che originano da entrambi i lati del cuore possono causare insufficienza cardiaca destra o sinistra secondaria ad anomalie di conduzione, come lesione che occupa una camera o per l'ostruzione del tratto di efflusso. Inoltre, il tumore stesso può avere profonde conseguenze cliniche attraverso meccanismi ostruttivi; per l'occlusione completa di entrambi gli orifizi della valvola mitralica e tricuspide si sono verificate sincope e morte improvvisa.

I predittori di embolizzazione dei fibroelastomi papillari sono la mobilità del tumore e la localizzazione sulla valvola aortica. È stato riportato che i fibroelastomi papillari del cuore sinistro causano accidenti cerebro-vascolari attraverso l'embolizzazione. Queste lesioni possono anche comportare l'occlusione dell'ostio coronarico sinistro o destro o l'embolizzazione delle arterie coronariche, causando angina pectoris, infarto miocardico acuto e morte improvvisa. Gli emboli sinistri possono causare anche ischemia o infarto mesenterico, renale o agli arti. Come nel caso qui descritto, i fibroelastomi papillari che interessano il cuore destro possono determinare embolia polmonare o ipertensione polmonare attraverso l'embolizzazione del circolo polmonare.

Non è stato effettuato nessun trial randomizzato controllato o studio di outcome (esito) definitivo al fine di valutare gli outcome terapeutici. Si pensa generalmente che i fibroelastomi cardiaci papillari che sono > 1 cm, mobili e hanno causato eventi embolici o siano ad alto rischio di causare eventi embolici siano meglio trattati attraverso l'escissione chirurgica. Fortunatamente, la chirurgia sembra curativa dato che non sono state riscontrate recidive di questi tumori. È stato proposto che i pazienti asintomatici con tumori non mobili vengano trattati con un attento follow-up finché non diventino sintomatici o il tumore diventi mobile così come è possibile osservare all'ecocardiografia. Tuttavia, questo approccio terapeutico può associarsi ad un'aumentata incidenza di eventi embolici rispetto all'escissione chirurgica.

Nei candidati non chirurgici e in coloro che sono in attesa dell'intervento, è stata impiegata una terapia a lungo termine con anticoagulanti ed antiaggreganti. Questo approccio terapeutico potrebbe prevenire la formazione di trombi aderenti che possono embolizzare ma non potrebbe in teoria limitare l'embolizzazione degli stessi frammenti di tumore. Non esiste nessuno studio che ha valutato l'efficacia dei farmaci anticoagulanti ed antiaggreganti nel trattamento dei fibroelastomi papillari.

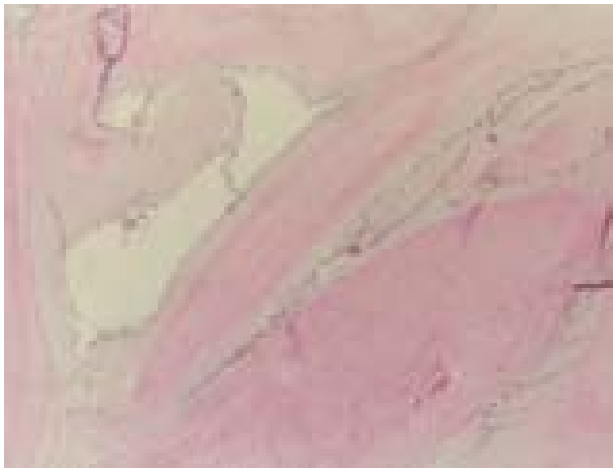


FIGURA 3. Campione patologico.

Decorso clinico

La radiografia del torace ha rilevato un'opacità irregolare patologica al lobo inferiore sinistro (Figura 1). La TC del torace ha mostrato un'importante adenopatia ilare, noduli polmonari multipli, con margini irregolari, ed una massa nel ventricolo destro (Figura 2). Basandosi sui riscontri radiologici, è stata effettuata un'ecocardiografia transesofagea che ha confermato una massa di 2,6 x 2,9 cm nella cavità ventricolare destra che sembrava aderente al setto. Sfortunatamente, non è stato rilevato ecocardiograficamente un rigurgito tricuspidalico e, di conseguenza, non è stato possibile stimare le pressioni dell'arteria polmonare.

La paziente è stata trattata per polmonite acquisita in comunità, e dopo aver completato un ciclo antibiotico è stata condotta in sala operatoria per l'escissione della massa ventricolare destra. Il fibroelastoma papillare misurava circa 2,5 x 4,0 cm e cresceva da un muscolo papillare attaccato al foglietto posteriore della valvola tricuspide. Questo è uno dei più grandi fibroelastomi papillari riportati in letteratura. Si pensa che i noduli polmonari visualizzati alla TC del torace fossero emboli originanti dal trombo aderente e/o da frammenti di tumore. Può essere presunto che l'adenopatia ilare rilevata alla TC fosse probabilmente un processo reattivo secondario alla polmonite. Il riscontro anatomopatologico del fibroelastoma papillare resecato è mostrato in Figura 3.

La paziente è stata valutata 1 mese dopo l'intervento chirurgico e ha riportato la risoluzione completa della propria sintomatologia. In seguito, non è stata più disponibile per il follow-up. Di conseguenza, non abbiamo a disposizione ulteriori immagini per valutare la possibile regressione dei noduli polmonari o la recidiva del fibroelastoma polmonare.

PERLE CLINICHE

1. I tumori cardiaci primitivi sono rari, il 75% di essi è benigno. Il fibroelastoma papillare rappresenta il più comune tumore cardiaco primitivo dopo i mixomi e dev'essere tenuto in considerazione nella diagnosi differenziale delle masse endocardiache.

2. La maggior parte dei fibroelastomi papillari sono clinicamente silenti e si riscontrano accidentalmente. Essi possono causare grave morbilità e mortalità attraverso l'embolizzazione sistemica o polmonare da parte di frammenti di tumore o trombi e/o l'ostruzione cardiaca.

3. L'ecocardiografia transesofagea è la più comune metodica di indagine per la sua elevata risoluzione. L'RM viene sempre più utilizzata per definire le masse endocardiache, specialmente nei pazienti con scarse finestre acustiche e controindicazioni all'ecocardiografia transesofagea.

4. La decisione di affrontare l'escissione chirurgica dovrebbe valutare la probabilità di embolizzazione o ostruzione nei confronti del rischio chirurgico del singolo paziente e le sue scelte personali. La chirurgia è considerata curativa, dato che non sono state documentate recidive dopo la resezione.

LETTURE SUGGERITE

Burke A, Virmani R. Tumors of the heart and great vessels. In: Atlas of tumor pathology. Third Series. Fascicle 16. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1996; 47–53

Chiles C, Woodard PK, Gutierrez FR, et al. Metastatic involvement of the heart and pericardium: CT and MR imaging. Radiographics 2001; 21:439–449

Colucci V, Alberti A, Bonacina, et al. Papillary fibroelastoma of the mitral valve: a rare cause of embolic events. Tex Heart Inst J 1995; 22:327–331

Gowda RM, Khan IA, Nair CK, et al. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. Am Heart J 2003; 146:404–410

Gulati G, Sharma S, Kothari SS, et al. Comparison of echo and MRI in the imaging evaluation of intracardiac masses. Cardiovasc Intervent Radiol 2004; 27:459–469

Kasarskis EJ, O'Connor W, Earle G. Embolic stroke from cardiac papillary fibroelastomas. Stroke 1988; 19:1171–1173

Klarich KW, Enriquez-Sarano M, Gura GM, et al. Papillary fibroelastoma: echocardiographic characteristics for diagnosis and pathologic correlation. J Am Coll Cardiol 1997; 30:784–790

McAllister HA Jr, Fenoglio JJ Jr. Tumors of the cardiovascular system. In: Atlas of tumor pathology. Second Series. Fascicle 15. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1978; 20–25

Neerukonda SK, Jantz RD, Vijay NK, et al. Pulmonary embolization of papillary fibroelastoma arising from the tricuspid valve. Tex Heart Inst J 1991; 18:132–135

Reynen K. Frequency of primary tumors of the heart [letter]. Am J Cardiol 1996; 77:107

Sun JP, Asher CR, Yang XS, et al. Clinical and echocardiographic characteristics of papillary fibroelastomas: a retrospective and prospective study in 162 patients. Circulation 2001; 103:2687–2693

Takada A, Saito K, Ro A, et al. Papillary fibroelastoma of the aortic valve: a sudden death case of coronary embolism with myocardial infarction. Forensic Sci Int 2000; 113:209–214

Waltenberger J, Thelin S. Images in cardiovascular medicine: papillary fibroelastoma as an unusual source of repeated pulmonary embolism [abstract]. Circulation 1994; 89:2433

La perdita aerea dopo lobectomia polmonare aumenta il rischio di empiema ma non di complicanze cardiorespiratorie*

Un'analisi caso-controllo

Alessandro Brunelli, MD; Francesco Xiume, MD; Majed Al Refai, MD; Michele Salati, MD; Rita Marasco, MD; Armando Sabbatini, MD

Scopo dello studio: **Valutare se la presenza e la durata delle perdite aeree dopo lobectomia polmonare sono associate con un'aumentata incidenza di complicanze cardiorespiratorie.**
Metodi: **726 pazienti sottoposti a lobectomia polmonare dal 1995 al 2004 presso la nostra U.O. sono stati divisi in 3 coppie di gruppi comparabili attraverso una procedura di "propensity score matching": pazienti con prolungata perdita aerea (PPA) (> 7 giorni) e senza perdita aerea; pazienti con breve perdita aerea (BPA) (≤ 7 giorni) e senza perdita aerea; pazienti con BPA e PPA. Queste coppie di gruppi sono state confrontate tra loro in termini di degenza postoperatoria e incidenza di complicanze e mortalità.**
Risultati: **I pazienti con BPA hanno avuto una degenza postoperatoria più lunga in confronto ai pazienti senza perdita aerea (8,6 giorni vs. 7,8 giorni, p < 0,0001), ma una simile incidenza di complicanze e mortalità. I pazienti con PPA hanno avuto una degenza postoperatoria più lunga rispetto ai pazienti senza perdita aerea (16,2 giorni vs. 8,3 giorni, p < 0,0001), e rispetto a quelli con BPA (16,9 giorni vs. 9 giorni, p < 0,0001), ma l'incidenza di complicanze cardiorespiratorie e di mortalità è risultata simile nei vari gruppi. I pazienti con PPA hanno sviluppato una più alta incidenza di empiema pleurico in confronto ai pazienti senza perdita aerea e a quelli con BPA (rispettivamente, 8,2% vs. 0, p = 0,01, e 10,4% vs. 1,1%, p = 0,01).**
Conclusioni: **La presenza di perdita aerea postoperatoria in pazienti sottoposti a lobectomia polmonare non è risultata associata ad una aumentata incidenza di complicanze cardiorespiratorie, ma ad un rischio aumentato di empiema. Sono necessari tuttavia futuri studi prospettici per confermare la sicurezza di una politica di dimissione precoce nei pazienti con perdita aerea.**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 4:68)

Parole chiave: lobectomia; cancro del polmone; morbidità; prolungata perdita aerea; propensity matching

Abbreviazioni: DLCO = capacità di diffusione al monossido di carbonio; PPA = prolungata perdita aerea; BPA = breve perdita aerea

*Dall'Unità Operativa di Chirurgia Toracica, "Ospedali Riuniti" Ancona, Italia.
Gli autori di questo articolo hanno dichiarato che non esistono conflitti d'interesse.
Manoscritto ricevuto il 13 dicembre 2005; revisione accettata il 28 marzo 2006.
La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).
Corrispondenza: Alessandro Brunelli, MD, Via S. Margherita 23, 60129 Ancona, Italia; e-mail: alexit_2000@yahoo.com
(CHEST 2006; 130:1150-1156)

Studio diagnostico pre-trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule: la broncoscopia è pericolosa?

All'Editore:

Abbiamo letto l'articolo di Nakajima e coll.[1] sul possibile impatto negativo della biopsia polmonare transbronchiale sulla prognosi post-chirurgica del tumore polmonare non a piccole cellule. Gli Autori concludono suggerendo che "…l'esame anatomo-patologico di una biopsia escissionale intraoperatoria seguita da resezione chirurgica curativa, senza broncoscopia preoperatoria, potrebbe apportare benefici a pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule in stadio iniziale".

Il sistema di stadiazione TNM del tumore del polmone include la broncoscopia nello studio pre-trattamento sulla base di evidenze scientifiche consolidate. L'ispezione delle vie aeree fornisce informazioni indispensabili sulla sede e sulle dimensioni del tumore (fattore T), nonché sulla presenza di lesioni sincrone. Gasparini e coll.[2] trovarono lesioni sincrone visibili in 72/520 pazienti (12,6%) con lesioni polmonari periferiche e tale reperto modificò la strategia terapeutica o controindicò l'intervento chirurgico in 35 pazienti (48,6%). Pierard e coll.[3] sottoposero a broncoscopia con autofluorescenza 43 pazienti operabili con tumore polmonare non a piccole cellule e trovarono carcinomi in situ o lesioni displastiche in 8 di essi (18,6%). L'ispezione delle vie aeree è inoltre estremamente utile per identificare candidati per una resezione con "sleeve" (manicotto)? del bronco principale o della carena.

La broncoscopia può anche essere utile nella definizione del parametro N attraverso la agoaspirazione transbronchiale (TBNA), una metodica che, per la propria altissima specificità, evita, quando positiva, il ricorso a metodiche chirurgiche diagnostiche o terapeutiche non necessarie.[4,5] Una revisione sistematica di 910 agoaspirazioni transbronchiali[4] ha suggerito che la sensibilità e la specificità della metodica sono rispettivamente pari al 76% ed al 96%. Una più recente metanalisi[5] ha mostrato che la sensibilità della TBNA è più bassa di quanto ritenuto in precedenza in popolazioni di studio con bassa prevalenza di metastasi linfonodali, ma ha confermato l'altissima specificità della metodica.

In conclusione, lo studio diagnostico pre-trattamento dell'agoaspirazione transbronchiale è incompleto ed inaccurato senza la broncoscopia e può dare luogo ad una pianificazione inappropriata del trattamento. Per quel che riguarda la diagnosi delle lesioni polmonari periferiche, non vi è evidenza in letteratura di impianto del tumore nelle vie aeree a causa della biopsia polmonare transbronchiale, come gli stessi Autori affermano, ed è necessario uno studio randomizzato controllato per stabilire in modo affidabile l'effetto della biopsia polmonare transbronchiale sulla prognosi post-chirurgica del tumore polmonare non a piccole cellule.

Rocco Trisolini, MD
Daniela Paioli, MD
Marco Patelli, MD, FCCP
Ospedale Maggiore
Bologna, Italia

(CHEST Edizione Italiana 2006; 4:69)

Gli autori di questo articolo hanno dichiarato che non esistono conflitti d'interesse.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Rocco Trisolini, MD, Unità Operativa di Endoscopia Toracica e Pneumologia, Ospedale Maggiore, Largo Nigrisoli 2, 40133 Bologna, Italia, e.mail: rocco.trisolini@ausl.bologna.it

(CHEST 2006; 130:1284)

Bibliografia

1 Nakajima J, Sato H, Takamoto S. Does preoperative transbronchial biopsy worsen the postsurgical prognosis of lung cancer: a propensity score-adjusted analysis. Chest 2005; 128:3512–3518

2 Gasparini S, Ferretti M, Secchi EB, et al. Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses: experience with 1,027 consecutive cases. Chest 1995; 108:131–137

3 Pierard P, Vermylen P, Bosschaerts T, et al. Syncronous roentgenographically occult lung carcinoma in patients with respectable primary lung cancer. Chest 2000; 117:779–785

4 Toloza EC, Harpole L, Detterbeck F, et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest 2003; 123:157S–166S

5 Holty JE, Kushner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Thorax 2005; 60:949–955

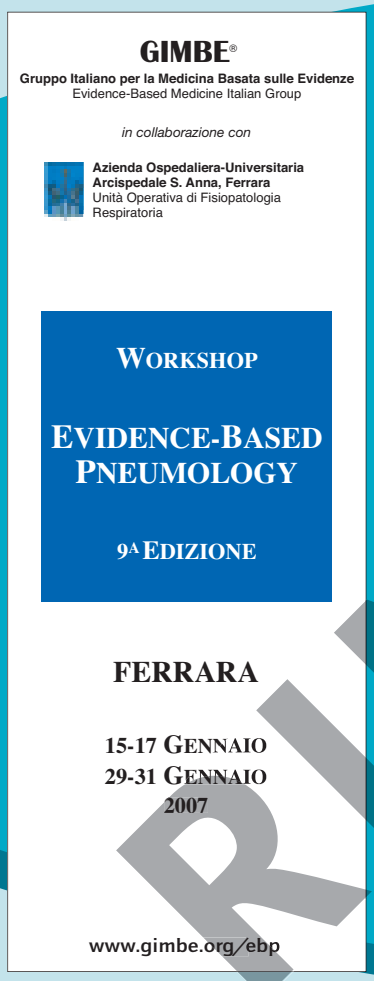
GIMBE®

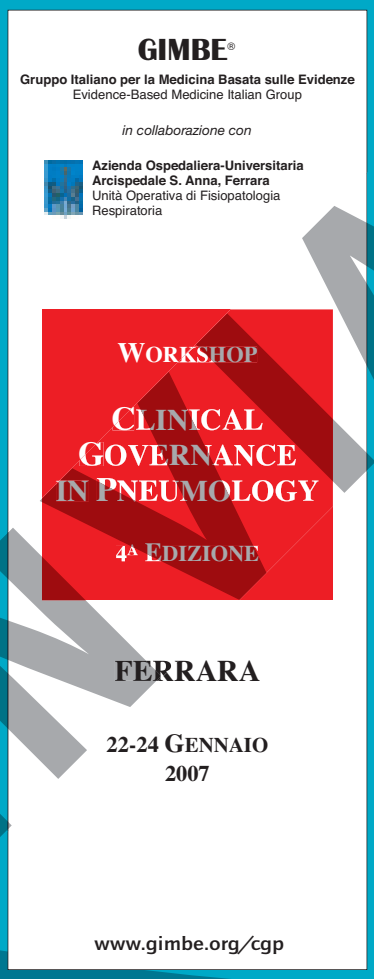
Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Evidence-Based Medicine Italian Group

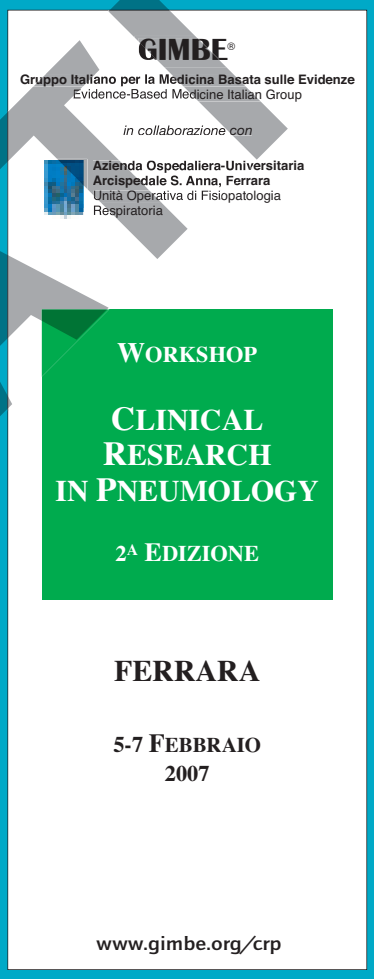
in collaborazione con

Azienda Ospedaliera-Universitaria
Arcispedale S. Anna, Ferrara
Unità Operativa di Fisiopatologia Respiratoria

RIMINI







Progetto educazionale 2007

Evidence in Pneumology

Organizzazione a cura di:
MIDIA srl Via Santa Maddalena, 1
20052 Monza MI
Tel. 0392 304 440 • Fax 0392 304 442
midia@midiaonline.it • www.midiaonline.it

Evidence-Based Pneumology
DESTINATO A: Clinici

Clinical Governance in Pneumology
DESTINATO A: Clinici con responsabilità gestionali

Clinical Research in Pneumology
DESTINATO A: Ricercatori clinici

TOBI® Tobramicina soluzione da nebulizzare

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

TOBI® 300 mg/5 ml soluzione da nebulizzare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 5 ml contiene tobramicina 300 mg corrispondente ad una singola dose. Per gli eccipienti si veda il par. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione da nebulizzare. Soluzione limpida, di colore giallino.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia di lungo periodo dell'infezione polmonare cronica dovuta a Pseudomonas aeruginosa nei pazienti di età non inferiore ai 6 anni affetti da fibrosi cistica (FC). Deve essere tenuta in considerazione la linea guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

TOBI® è destinato all'uso tramite inalazione e non all'uso parenterale.

Posologia La dose raccomandata per adulti e bambini è pari ad una fiala due volte al giorno (b.i.d.) per un periodo di 28 giorni. L'intervallo tra le due dosi deve essere il più vicino possibile alle 12 ore e comunque non inferiore alle 6 ore. Dopo 28 giorni di terapia i pazienti devono interrompere la terapia con TOBI® per i 28 giorni successivi. Si deve rispettare un ciclo di 28 giorni di terapia, seguito da 28 giorni di interruzione del trattamento. Il dosaggio non è stabilito in base al peso. È previsto che tutti i pazienti ricevano una fiala di TOBI® (300 mg di tobramicina) due volte al giorno. Studi clinici controllati, condotti per un periodo di 6 mesi usando il seguente regime di dosaggio di TOBI®, hanno dimostrato che il miglioramento della funzione polmonare si è mantenuto al di sopra del valore iniziale anche nel corso dei periodi di interruzione di 28 giorni.

Regime di dosaggio di TOBI® negli studi clinici controllati

Ciclo 1

28 giorni	28 giorni
TOBI® 300 mg due volte al giorno più trattamento standard	trattamento standard

Ciclo 2

28 giorni	28 giorni
TOBI® 300 mg due volte al giorno più trattamento standard	trattamento standard

Ciclo 3

28 giorni	28 giorni
TOBI® 300 mg due volte al giorno più trattamento standard	trattamento standard

La sicurezza e l'efficacia sono state valutate in studi clinici sia controllati sia in aperto fino a 96 settimane (12 cicli di terapia), ma non sono state studiate in pazienti di età inferiore ai 6 anni, con un volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV_1) < 25% o > 75% del previsto, oppure in pazienti infettati da colonie di Burkholderia cepacia. La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nel trattamento della fibrosi cistica. Il trattamento con TOBI® deve essere continuato su base ciclica fino a che il medico curante ritenga che il paziente tragga benefici dall'inclusione di TOBI® nel regime di trattamento. Nel caso in cui si presentasse un deterioramento clinico dello stato polmonare, si deve considerare l'opportunità di intervenire con una terapia anti-pseudomonas aggiuntiva. Studi clinici hanno dimostrato che risultati microbiologici, indicanti resistenza al farmaco in vitro somministrato per via endovenosa, non precludono necessariamente un beneficio clinico per il paziente.

Modo di somministrazione

Il contenuto di una fiala deve essere versato nel nebulizzatore e somministrato tramite un'inalazione della durata di circa 15 minuti, utilizzando un nebulizzatore riutilizzabile PARI LC PLUS con un compressore adeguato. Si considerano adeguati i compressori che, una volta attaccati ad un nebulizzatore PARI LC PLUS, emettono un flusso di 4-6 l/min e/o una contropressione di 110-217 kPa. Per l'utilizzo e la manutenzione del nebulizzatore e del compressore devono essere seguite le istruzioni del produttore. TOBI® viene inalato mentre il paziente è seduto o in piedi e respira normalmente attraverso il boccaglio del nebulizzatore. Una molletta per il naso può aiutare il paziente a respirare attraverso la bocca. Il paziente deve continuare il proprio regime standard di fisioterapia respiratoria. L'uso di broncodilatatori appropriati va continuato a seconda della necessità clinica. Nel caso in cui i pazienti ricevano diverse terapie respiratorie, si raccomanda che vengano assunte nel seguente ordine: broncodilatatore, fisioterapia respiratoria, altri farmaci inalati ed infine TOBI®.

Massima dose giornaliera tollerata

La dose massima giornaliera tollerata di TOBI® non è stata stabilita.

4.3 Controindicazioni

La somministrazione di TOBI® è controindicata in tutti i pazienti con ipersensibilità accertata nei confronti di qualsiasi aminoglicoside.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Avvertenze generali

Per informazioni relative alla somministrazione nel corso della gravidanza e dell'allattamento vedere il paragrafo 4.6. TOBI® deve essere usato con cautela nei pazienti con disfunzione renale accertata o sospetta, uditiva, vestibolare o neuromuscolare o con emottisi grave in atto.

La concentrazione sierica di tobramicina deve essere monitorata solo mediante prelievo di sangue da vena e non campionando il sangue mediante la puntura del dito, che è un metodo di dosaggio non validato. È stato osservato che la contaminazione della pelle delle dita dalla preparazione e nebulizzazione di TOBI® può portare a livelli sierici del farmaco falsamente incrementati. Questa contaminazione non può essere completamente evitata lavando le mani prima del test.

Broncospasmo

Il broncospasmo può insorgere con l'inalazione di medicinali ed è riportato in seguito all'assunzione di tobramicina nebulizzata. La prima dose di TOBI® deve essere somministrata sotto controllo medico, usando un broncodilatatore pre-nebulizzazione, se questo fa già parte del trattamento in atto per il paziente. Il FEV_1 (volume espiratorio forzato) deve essere misurato prima e dopo la nebulizzazione. Se vi è evidenza di broncospasmo indotto dalla terapia in un paziente che non riceve un broncodilatatore, il trattamento deve essere ripetuto in un'altra occasione usando un broncodilatatore. L'insorgenza di broncospasmo in presenza di una terapia con broncodilatatore può indicare una reazione allergica. Se si sospetta una reazione allergica TOBI® deve essere sospeso. Il broncospasmo va trattato nel modo clinicamente appropriato.

Disturbi neuromuscolari

TOBI® deve essere usato con grande cautela nei pazienti affetti da disturbi neuromuscolari quali Parkinsonismo o altre condizioni caratterizzate da miastenia, inclusa la miastenia grave, poiché gli aminoglicosidi possono aggravare la debolezza muscolare a causa di un potenziale effetto curarosimile sulla funzione neuromuscolare.

Nefrotossicità

Nonostante la nefrotossicità sia stata associata alla terapia con aminoglicosidi per via parenterale, non c'è stata evidenza di nefrotossicità negli studi clinici con TOBI®. Il prodotto va usato con cautela nei pazienti con accertata o sospetta disfunzione renale e devono essere controllate le concentrazioni seriche di tobramicina. I pazienti con grave disfunzione renale, creatinina serica > 2 mg/dl (176.8 µmol/l), non sono stati inclusi negli studi clinici. L'attuale prassi clinica suggerisce che la funzionalità renale di base deve essere valutata. I livelli di urea e creatinina vanno rivalutati ogni 6 cicli completi di terapia con TOBI® (180 giorni di terapia con aminoglicoside nebulizzato). In caso di evidenza di nefrotossicità, tutta la terapia con tobramicina deve essere interrotta fino a quando le concentrazioni seriche minime di farmaco scendono al disotto di 2 µg/ml. La terapia con TOBI® può essere poi ripresa a discrezione del medico. I pazienti che ricevono contemporaneamente una terapia con aminoglicoside per via parenterale devono essere controllati nel modo clinicamente opportuno tenendo conto del rischio di tossicità cumulativa.

Ototossicità

In seguito all'uso di aminoglicosidi per via parenterale è stata riportata ototossicità che si è manifestata sia come tossicità uditiva, che come tos-

sicità vestibolare. La tossicità vestibolare si può manifestare tramite vertigini, atassia o capogiri. Nel corso della terapia con TOBI®, nell'ambito di studi clinici controllati, non si è verificata tossicità uditiva, misurata in base alla comparsa di ipoacusia o tramite valutazioni audiometriche. Negli studi in aperto e nelle esperienze durante la commercializzazione, alcuni pazienti, con una storia di uso prolungato precedente o concomitante di aminoglicosidi somministrati per via endovenosa, hanno manifestato ipoacusia. Il medico deve considerare la possibilità che gli aminoglicosidi causino tossicità vestibolare e cocleare ed eseguire controlli appropriati della funzione uditiva nel corso della terapia con TOBI®. Nei pazienti con un rischio predisponente, dovuto ad una precedente terapia con aminoglicosidi per via sistemica prolungata, può essere necessario considerare l'opportunità di accertamenti audiologici prima dell'inizio della terapia con TOBI®. La comparsa di tinnito impone cautela, poiché si tratta di un sintomo di ototossicità. Se il paziente riferisce tinnito o perdita dell'udito nel corso della terapia con aminoglicosidi, il medico deve considerare l'opportunità di predisporre accertamenti audiologici. I pazienti che ricevono contemporaneamente una terapia con aminoglicosidi per via parenterale devono essere sottoposti a controlli nel modo clinicamente opportuno, tenendo conto del rischio di tossicità cumulativa.

Emottisi

L'inalazione di soluzioni nebulizzate può indurre il riflesso della tosse. L'uso di TOBI® nei pazienti affetti da emottisi grave in atto è consentito solamente se i benefici connessi al trattamento sono considerati superiori ai rischi di indurre ulteriore emorragia.

Resistenza microbica

Negli studi clinici, alcuni pazienti sotto terapia con TOBI® hanno mostrato un aumento delle Concentrazioni Minime Inibitorie di aminoglicosidi per isolati di P. aeruginosa testati. Esiste un rischio teorico che i pazienti in trattamento con tobramicina nebulizzata possono sviluppare isolati di P. aeruginosa resistenti alla tobramicina per via endovenosa. (vedi paragrafo 5.1)

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nell'ambito degli studi clinici, i pazienti che hanno assunto TOBI® contemporaneamente a dornase alfa, ß agonisti, corticosteroidi inalati ed altri antibiotici antipseudomonas orali o parenterali, hanno mostrato eventi avversi simili a quelli del gruppo di controllo. L'uso concomitante e/o sequenziale di TOBI® con altri medicinali potenzialmente nefrotossici o ototossici deve essere evitato. Alcuni diuretici possono aumentare la tossicità degli aminoglicosidi alterando le concentrazioni dell'antibiotico nel siero e nei tessuti. TOBI® non deve essere somministrato contemporaneamente a furosemide, urea o mannitolo. Altri medicinali che hanno dimostrato di aumentare la potenziale tossicità degli aminoglicosidi somministrati per via parenterale includono: Anfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixine (rischio di aumentata nefrotossicità); Composti del platino (rischio di aumentata nefrotossicità e ototossicità); Anticolinesterasi, tossina botulinica (effetti neuromuscolari).

4.6 Gravidanza ed allattamento

TOBI® non deve essere utilizzato nel corso della gravidanza e dell'allattamento, a meno che i benefici per la madre non siano superiori ai rischi per il feto o il neonato.

Gravidanza

Non esistono adeguati dati sull'uso di tobramicina somministrata tramite inalazione a donne gravide. Studi su animali non indicano un effetto teratogeno della tobramicina (vedi paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza). Tuttavia gli aminoglicosidi possono causare danni al feto (per esempio sordità congenita) quando alte concentrazioni sistemiche vengono raggiunte in una donna gravida. Se TOBI® viene usato nel corso della gravidanza, o se la paziente rimane incinta nel corso della terapia con TOBI®, è necessario informarla del rischio potenziale per il feto.

Allattamento

La tobramicina somministrata per via sistemica viene escreta nel latte materno. Non si è a conoscenza se la somministrazione di TOBI® determini concentrazioni nel siero sufficientemente elevate da consentire la rilevazione della tobramicina nel latte materno. A causa del pericolo potenziale di ototossicità e nefrotossicità connesso all'assunzione della tobramicina da parte dei bambini, è necessario decidere se interrompere l'allattamento o la terapia con TOBI®.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base delle reazioni avverse del farmaco riportate, è da considerarsi improbabile la possibilità che TOBI® influenzi la capacità di guidare e usare macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Nell'ambito di studi clinici controllati, l'alterazione della voce e il tinnito sono stati gli unici effetti indesiderati presenti con maggior frequenza nei pazienti trattati con TOBI® (rispettivamente 13% nel gruppo trattato con TOBI® rispetto al 7% nel gruppo di controllo e 3% nel gruppo trattato con TOBI® rispetto allo 0% nel gruppo di controllo). Questi episodi di tinnito sono stati transitori e si sono risolti senza l'interruzione della terapia con TOBI® e non sono stati associati ad una perdita permanente di udito controllata tramite audiogramma. Il rischio di tinnito non è aumentato con cicli ripetuti di esposizione a TOBI®. Altri effetti indesiderati, alcuni dei quali sono comuni conseguenze della malattia sottostante, ma dove una relazione causale con TOBI® non può essere esclusa, sono stati: alterazione del colore dell'espettorato, infezione del tratto respiratorio, mialgia, polipi nasali e otite media. Nella fase post-marketing, sono stati riportati effetti indesiderati con la frequenza elencata di seguito:

Condizioni generali

Rara: Dolore toracico, Astenia, Febbre, Emicrania, Dolore
Molto Rara: Dolore addominale, Infezione micotica, Malessere, Dolore alla schiena. Reazioni allergiche incluso orticaria e prurito.

Apparato digerente

Rara: Nausea, Anoressia, Ulcerazioni alla bocca, Vomito
Molto Rara: Diarrea, Candidosi orale

Sistema sanguigno e linfatico

Molto Rara: Linfoadenopatia

Sistema Nervoso

Rara: Capogiri
Molto Rara: Sonnolenza

Sistema Respiratorio

Non comune: Alterazione della voce (incluso raucedine), Dispnea, Aumento della tosse, Faringite
Rara: Broncospasmo, Oppressione toracica, tosse e accorciamento del respiro, Disturbi polmonari, Aumento dell'escreato, Emottisi, Ridotta funzionalità polmonare, Laringite, Epistassi, Rinite, Asma
Molto rara: Iperventilazione, Ipossia, Sinusite

Sistemi sensoriali

Rara: Tinnito, Perdita dell'udito, Perversione del gusto, Afonia
Molto Rara: Disturbi dell'orecchio, Dolore all'orecchio

Cute e Annessi

Rara: Eruzioni cutanee

Negli studi clinici in aperto e nelle esperienze post-marketing alcuni pazienti con anamnesi di prolungato o concomitante utilizzo di aminoglicosidi per via endovenosa hanno manifestato la perdita dell'udito (vedi paragrafo 4.4). Gli aminoglicosidi per via parenterale sono stati associati con ipersensibilità, ototossicità e nefrotossicità (vedi paragrafo 4.3 e 4.4).

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione per via inalatoria della tobramicina ne determina una bassa biodisponibilità sistemica. I sintomi da sovradosaggio di aerosol possono comprendere grave raucedine. In caso di ingestione accidentale di TOBI®, la tossicità è improbabile, poiché la tobramicina viene scarsamente assorbita dal tratto gastrointestinale integro. In caso di somministrazione per errore di TOBI® per via endovenosa è possibile che si presentino segni e sintomi di un sovradosaggio di tobramicina parenterale che comprendono capogiri, tinnito, vertigini, perdita di capacità uditiva, difficoltà respiratoria e/o blocco neuromuscolare e danno renale. La tossicità acuta va trattata interrompendo immediatamente la somministrazione di TOBI® ed eseguendo esami di funzionalità renale. Le concentrazioni di tobramicina nel siero possono essere utili per controllare il sovradosaggio. In qualsiasi caso di sovradosaggio va considerata la possibilità di interazioni tra farmaci, con alterazioni della eliminazione di TOBI® o di altri prodotti medicinali.

5.PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione farmacoterapeutica (codice ATC)
Antibatterici aminoglicosidici J01GB01

Proprietà generali

La tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico prodotto dallo Streptom ces tenebrarius. La sostanza agisce principalmente interferendo con la sintesi di proteine, causando così l'alterazione della permeabilità della membrana cellulare, la progressiva disgregazione dell'involucro cellulare ed infine la morte della cellula. La tobramicina svolge un'azione battericida a concentrazioni pari o leggermente superiori rispetto a quelle che svolgono un'azione inibitoria.

Breakpoints

I breakpoints di sensibilità stabiliti per la somministrazione parenterale della tobramicina non sono appropriati nella somministrazione del farmaco per via aerosolica. L'escreato di pazienti affetti da FC possiede un'azione inibitoria sull'attività biologica locale degli aminoglicosidi

nebulizzati. Ciò richiede concentrazioni nell'escreato di tobramicina somministrata tramite aerosol da dieci a venticinque volte superiori alla MIC (concentrazioni minime inibenti), rispettivamente per la soppressione della crescita e per l'attività battericida di P. aeruginosa. In studi clinici controllati, nel 97% dei pazienti che hanno assunto TOBI®, le concentrazioni nell'escreato sono risultate 10 volte maggiori della più alta MIC per la P. aeruginosa proveniente dai pazienti e nel 95% dei pazienti che hanno ricevuto TOBI® le concentrazioni sono risultate 25 volte superiori alle MIC più elevate. Nella maggioranza dei pazienti, i cui ceppi coltivati presentano valori di MIC al di sopra del breakpoint parenterale, si ottengono comunque benefici clinici.

Sensibilità

In assenza dei breakpoints di sensibilità convenzionali per la via di somministrazione nebulizzata, è necessario usare cautela nel definire gli organismi come sensibili o non sensibili alla tobramicina nebulizzata. Nell'ambito degli studi clinici condotti con TOBI®, la maggior parte dei pazienti con isolati di P. aeruginosa con MICs per la tobramicina < 128 µg/ml prima del trattamento hanno presentato una migliorata funzione polmonare in seguito al trattamento con TOBI®. Nei pazienti con un isolato di P. aeruginosa con una MIC ≥128 µg/ml prima del trattamento, è meno probabile il manifestarsi di una risposta clinica. Tuttavia, negli studi controllati in confronto con placebo, sette su 13 pazienti (54%) che hanno acquisito isolati con MICs ≥128 µg/ml nel corso dell'uso di TOBI® hanno presentato una migliorata funzione polmonare. In base a dati in vitro e/o a esperienze ottenute nell'ambito di studi clinici, è possibile supporre che gli organismi associati a infezioni polmonari nella FC rispondano alla terapia con TOBI® nel modo seguente:

Sensibile	Pseudomonas aeruginosa
	Haemophilus influenzae
	Staph lococcus aureus
Non sensibile	Burkholderia cepacia
	Stenotrophomonas maltophilia
	Alcaligenes x losoxidans

Il trattamento con TOBI® nell'ambito di studi clinici ha fatto rilevare un piccolo ma chiaro aumento delle concentrazioni inibitorie minime di tobramicina, amikacina e gentamicina per isolati di P. aeruginosa testati. Ogni 6 mesi aggiuntivi di trattamento ha prodotto un aumento incrementale di ampiezza simile a quello osservato nei 6 mesi degli studi controllati. Il meccanismo di resistenza all'aminoglicoside più prevalente osservato negli isolati di P. aeruginosa di pazienti affetti da FC cronica è l'impermeabilità, definita come una perdita generale di suscettibilità a tutti gli aminoglicosidi. P. aeruginosa isolati da pazienti con FC hanno anche mostrato di avere una resistenza adattativa agli aminoglicosidi caratterizzata da un ritorno alla sensibilità quando viene sospeso l'antibiotico.

Altre informazioni

Non ci sono evidenze che pazienti trattati fino a 18 mesi con TOBI® abbiano un più alto rischio di acquisire B. cepacia, S. maltophilia o A. x losoxidans rispetto a pazienti non trattati con TOBI®. Specie di Aspergillus sono state più frequentemente rilevate nell'espettorato di pazienti che hanno ricevuto TOBI®; tuttavia una sequela clinica come l'Aspergillosi Broncopolmonare Allergica è stata riportata raramente e con frequenza simile al gruppo di controllo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Concentrazioni nell'escreato: dieci minuti dopo l'inalazione della prima dose di 300 mg di TOBI®, la concentrazione media della tobramicina nell'escreato è stata pari a 1.237 µg/g (range: da 35 a 7.414 µg/g). La tobramicina non si accumula nell'escreato; dopo 20 settimane di terapia con TOBI®, la concentrazione media della tobramicina nell'escreato 10 minuti dopo l'inalazione è stata pari a 1.154 µg/g (range: da 39 a 8.085 µg/g). È stata osservata una forte variabilità delle concentrazioni della tobramicina nell'escreato. Due ore dopo l'inalazione, le concentrazioni nell'escreato sono diminuite fino a raggiungere approssimativamente il 14% dei livelli di tobramicina misurati 10 minuti dopo l'inalazione.

Concentrazioni nel sieroyla concentrazione media della tobramicina nel siero 1 ora dopo l'inalazione di una dose singola di 300 mg di TOBI® da parte di pazienti affetti da FC è stata pari a 0.95 µg/ml (range: sotto il limite di quantificazione – 3.62 mg/ml). Dopo 20 settimane di terapiacon il regime di terapia con TOBI® la concentrazione media della tobramicina nel siero 1 ora dopo il dosaggio è stata pari a 1.05 mg/ml (range: da sotto il limite di quantificazione – a 3.41 mg/ml).

Eliminazione

L'eliminazione della tobramicina somministrata tramite inalazione non è stata studiata. In seguito alla somministrazione endovenosa, la tobramicina assorbita sistemicamente viene eliminata principalmente tramite filtrazione glomerulare. L'emivita di eliminazione della tobramicina dal siero è all'incirca di 2 ore. Meno del 10% della tobramicina viene legata alle proteine del plasma. Probabilmente la tobramicina che non viene assorbita dopo la somministrazione di TOBI® viene eliminata principalmente con l'espettorato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano che il principale rischio per gli esseri umani, basati su studi di sicurezza farmacologica, tossicità per dose ripetuta, genotossicità o tossicità della riproduzione, consiste in nefro e ototossicità. Negli studi di tossicità per dose ripetuta, gli organi bersaglio sono i reni e le funzioni vestibolari/cocleari. In generale, la tossicità si vede a livelli sistemici di tobramicina più elevati rispetto a quelli raggiungibili tramite inalazione alla dose clinicamente raccomandata. Non sono stati effettuati studi di tossicologia riproduttiva con tobramicina somministrata per via inalatoria, ma la somministrazione sottocute durante l'organogenesi della dose di 100 mg/kg/die nel ratto e della massima dose tollerata 20 mg/kg/die nel coniglio, non si è rivelata teratogena. La teratogenicità non può essere valutata a più alte dosi per via parenterale nel coniglio poiché queste hanno provocato tossicità materna e aborto. Tenendo conto dei dati disponibili sugli animali non si può escludere un rischio di tossicità (ototossicità) a livelli di esposizione prenatale.

6.INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido solforico e idrossido di sodio per aggiustare il pH.

6.2 Incompatibilità

TOBI® non deve essere diluito o miscelato nel nebulizzatore con nessun altro prodotto medicinale.

6.3 Periodo di validità

3 anni. Il contenuto dell'intera fiala va utilizzato immediatamente dopo la sua apertura (vedi paragrafo 6.6).

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare tra 2 e 8 °C. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce. Una volta tolti dal frigorifero, o nel caso un frigorifero non sia disponibile, i sacchetti contenenti TOBI® (intatti o aperti) possono essere conservati fino a 25 °C per un periodo massimo di 28 giorni. La soluzione delle fiale di TOBI® è normalmente di colore giallino, ma si possono osservare alcune variazioni del colore che non indicano una perdita di attività del prodotto se lo stesso è stato conservato come indicato.

6.5 Natura e contenuto della confezione

TOBI® viene fornito in fiale monodose da 5 ml di polietilene a bassa densità. La confezione contiene un totale di 56 fiale contenute in 4 sacchetti sigillati, contenenti ciascuno 14 fiale confezionate in un contenitore di plastica.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

TOBI® è una preparazione acquosa sterile, non pirogena, monodose. Poiché è priva di conservanti, il contenuto dell'intera fiala deve essere usato immediatamente dopo l'apertura e la soluzione non utilizzata deve essere scartata. Le fiale aperte non devono mai essere conservate per un loro riutilizzo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chiron Corporation Limited
Symphony House
The High Street
Cowley Business Park
Uxbridge
UB8 2AD
UK
Concessionaria per la vendita: Dompé spa, Via Campo di Pile,
67100 L'Aquila

8. NUMERO DELL'A.I.C.

034767018.

DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

15 Febbraio 2001

RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 Dicembre 2004

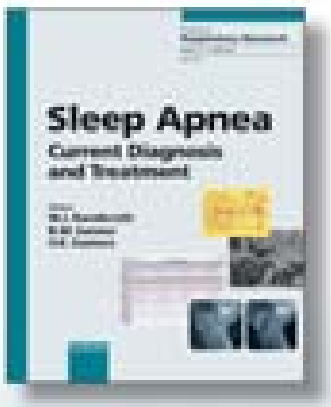
1 . DATA DI (PARZIALEOREVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2005

Buy it from MIDIA

Sleep Apnea

Current Diagnosis and Treatment



Progress in Respiratory Research, Vol. 35
Sleep Apnea
Current Diagnosis and Treatment
Editors: Randerath W.J. (Solingen); Sanner, B.M. (Wuppertal); Somers, V.K. (Rochester, Minn.)
XII + 244 p., 78 fig., 58 in color, 19 tab., hard cover, 2006
EUR 134.50
ISBN-10: 3-8055-8049-5
ISBN-13: 978-3-8055-8049-6
Prices subject to change

In the face of the rapid developments in sleep medicine, this book seeks to present the current knowledge in the pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment of sleep apnea. New physiological approaches to modeling sleep and recent pathophysiologic findings in upper airway mechanics as well as the importance of inflammatory and oxidative processes and the underlying genetic aspects are discussed to open up new avenues of investigation for better understanding and improved therapeutic options. Besides the well-known CPAP therapy, chapters describe novel therapeutic methods that are currently under investigation and highlight their future prospects, limitations as well as recommendations for practice. The influence of breathing disturbances on the cardiovascular system during sleep is significant. Reviews of central sleep apnea and of cardiovascular complications of sleep-disordered breathing therefore play an important role in this edition. Some of the chapters are dedicated to specific aspects in children, in the elderly and in pregnancy and receive special attention as sleep apnea is relevant to all ages.

The excellent contributions to this volume will be stimulating reading to pneumologists, sleep and ENT specialists, neurologists, dental surgeons, cardiologists, obstetricians, general practitioners as well as public health specialists.

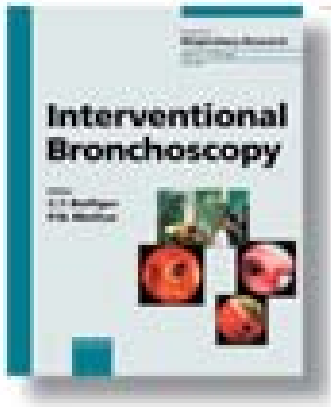
Fields of Interest
Respiratory System, Sleep Research, Pneumology, Otorhinolaryngology, Neurology, Cardiovascular System, Obstetrics, Dental Medicine, Public Health, Internal Medicine

Direttamente a casa tua.
Telefona al numero verde Numero Verde 800-601715

KARGER

www.midiaonline.it

Buy it from MIDIA



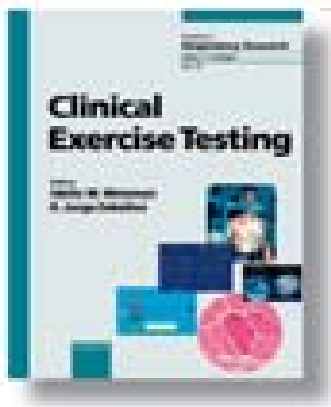
Vol. 30

Interventional Bronchoscopy

Editors: Bolliger, C.T. (Cape Town); Mathur, P.N. (Indianapolis, Ind.)
X + 298 p., 171 fig., 60 in color, 80 tab., hard cover, 2000
EUR 141.50
ISBN 3-8055-6851-7

'There is no doubt that the editors (Bolliger and Mathur) of *Interventional Bronchoscopy* did a wonderful job with this new addition to the *Progress in Respiratory Research* series published by Karger.

... a very helpful addition to any bronchologist's textbook library.' *Journal of Bronchology*

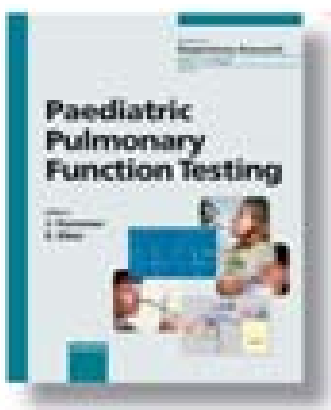


Vol. 32

Clinical Exercise Testing

Editors: Weisman, I.M.; Zeballos, R.J. (El Paso, Tex.)
X + 330 p., 83 fig., 10 in color, 97 tab., hard cover, 2002
EUR 158.–
ISBN 3-8055-7298-0

'... in summary, *Clinical Exercise Testing* is a beautifully presented, eminently readable, and authoritative state-of-the-art text suited to be used both as a learning tool and as a reference resource.' CHEST



Vol. 33

Paediatric Pulmonary Function Testing

Editors: Hammer, J. (Basel); Eber, E. (Graz)
X + 288 p., 80 fig., 27 in color, 41 tab., hard cover, 2005
EUR 120.–
ISBN 3-8055-7753-2

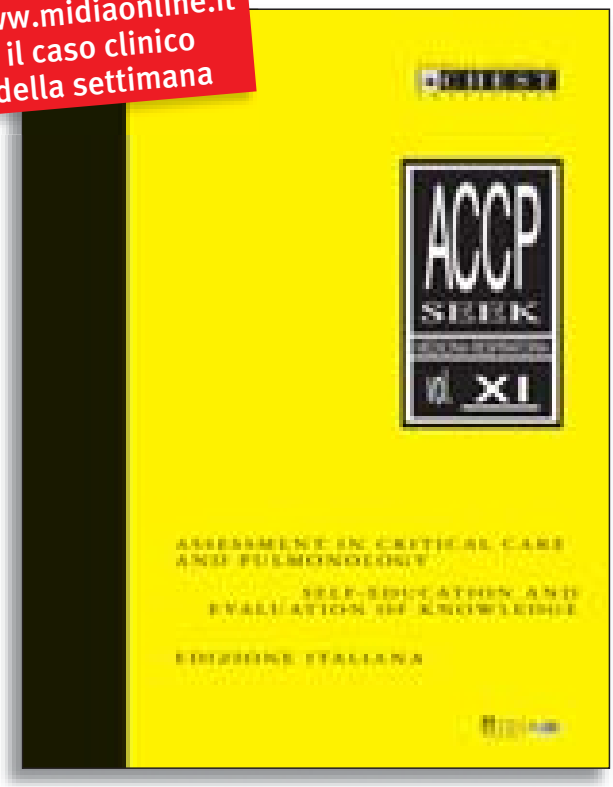
MIDIA srl
Tel. 039 2304440 - Fax 039 2304442
midia@midiaonline.it

www.midiaonline.it

Direttamente a casa tua.
Telefona al numero verde Numero Verde 800-601715

KARGER

www.midiaonline.it
il caso clinico
della settimana



Direttamente a casa tua.

Telefona al numero verde Numero Verde **800-601715**

€ 140,00

Disponibile nelle migliori librerie scientifiche

ACCP-SEEK
Edizione Italiana

Programma di aggiornamento e autovalutazione in Medicina Respiratoria

ACCP-SEEK è un programma di auto-apprendimento in Medicina Respiratoria. Il volume è suddiviso in due sezioni: la prima presenta 200 domande a risposta multipla ideate per verificare le capacità di memoria, interpretazione e soluzione dei problemi. Gran parte delle domande si basano su casi clinici e trattano l'anamnesi del paziente, le analisi di laboratorio e/o le immagini diagnostiche. La seconda parte contiene le soluzioni che in modo esauriente e completo spiegano l'argomento e motivano le risposte giuste e sbagliate.
ACCP-SEEK è uno strumento indispensabile allo specializzando per la preparazione degli esami e al medico per l'aggiornamento e l'approfondimento di conoscenze e argomenti specifici. Questo volume viene utilizzato negli Stati Uniti per l'assegnazione di crediti formativi ECM.

MIDIA EDIZIONI

Midia srl - Tel. 039 2304440 - Fax 039 2304442
midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

Direttamente a casa tua.

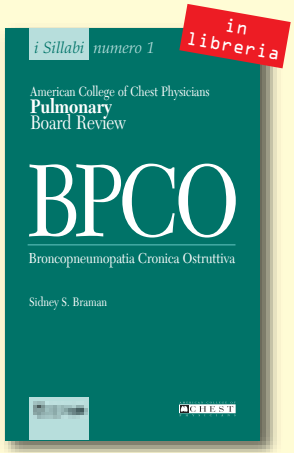
Telefona al numero verde Numero Verde 800-601715

€ 65,00

Disponibile nelle migliori librerie scientifiche

Midia srl - Tel. 039 2304440 - Fax 039 2304442
midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

Collana
i Sillabi



prossime uscite

Direttamente a casa tua.

Telefona al numero verde Numero Verde 800-601715

Midia srl - Tel. 039 2304440 - Fax 039 2304442 - midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

I motivi per iscriversi all'ACCP

Cosa significa essere un Membro dell'American College of Chest Physicians

Il lettore di CHEST è molto probabilmente un clinico, un ricercatore o uno specialista in "chest medicine". CHEST infatti offre continue informazioni per la ricerca e la pratica clinica. L'iscrizione all'American College of Chest Physicians (ACCP) garantisce vantaggi e opportunità per lo specialista in "chest medicine". In questi anni l'ACCP si è confermata come la fonte mondiale più importante ed autorevole per il trattamento e la prevenzione delle malattie toraciche. I programmi di continuo aggiornamento medico garantiscono ai membri dell'ACCP un'informazione aggiornata sui progressi della ricerca e della pratica clinica. I 16.000 membri dell'ACCP costituiscono una comunità di specialisti che si confrontano vicendevolmente. I membri stabiliscono rapporti personali e professionali che arricchiscono le loro conoscenze e che contribuiscono ad un progressivo miglioramento della pratica clinica.

Un Membro dell'American College of Chest Physicians, può:

- ricevere CHEST, il giornale più letto nel mondo dai broncopneumologi*;
- partecipare al continuo aggiornamento medico attraverso corsi e incontri organizzati dall'ACCP, utilizzare programmi educazionali e consultare il sito Web disponibile 24 ore su 24;
- ottenere importanti agevolazioni per meeting di aggiornamento, corsi di self-assessment e tutte le iniziative editoriali dell'ACCP;
- partecipare a gruppi di specialisti interessati in broncopneumologia, chirurgia cardiotoracica, "sleep medicine", rianimazione e terapia intensiva, "home care", ecc;
- leggere il proprio nome nella "Directory" e nei "Referral Guides" dei Membri dell'ACCP disponibili su supporto cartaceo e on-line;
- ricevere "ChestSoundings" pubblicazione trimestrale dei membri e "Pulmonary Perspectives" pubblicazione scientifica dell'ACCP;
- accedere al sito Web dell'ACCP che informa tempestivamente on-line sul Congresso Mondiale Virtuale delle Malattie Toraciche, sulle linee guida di pratica clinica e altro (www.chestnet.org).

* Tariffe speciali per Membri Alleati

www.chestnet.org

I vantaggi di essere iscritti all'ACCP

Essere membro dell'ACCP vuol dire impegno, partecipazione e interazione quotidiane con la comunità mondiale di Pneumologia, con grandi vantaggi per la nostra formazione individuale e la crescita culturale della nostra disciplina.

Matteo Sofia, MD, FCCP, Napoli

Un'occasione per essere in contatto con i migliori specialisti nel campo delle malattie del torace ed aggiornarsi in tempo reale; un ambiente scientifico di alto profilo in grado di indirizzare la nostra pratica clinica verso il futuro.

Federico Venuta, MD, FCCP, Roma

Sono membro dell'ACCP dal 1996. L'affiliazione mi ha permesso di condividere irrinunciabili benefici: la disponibilità di sempre nuove informazioni direttamente collegate alla soluzione dei problemi clinici, un aggiornamento realmente continuo e non episodico, casuale, opportunistico. Un sempre maggiore interesse nei confronti del Capitolo Italiano da parte anche di giovani pneumologi può contribuire in maniera determinante alla crescita di una comunità scientifica motivata e partecipe.

Giuseppe Montesano, MD, FCCP, Matera

Essere membro affiliato ACCP mi ha consentito di ricevere uno dei più ricchi ed autorevoli giornali di malattie toraciche CHEST, di avere accesso via Web a tutti i numeri pubblicati, di ricevere i cd interattivi CME, nonché di far parte dei network scientifici, il tutto per una cifra irrisoria. Consiglio a tutti i colleghi specializzandi di approfittarne per avere a disposizione uno strumento scientifico di qualità che aiuti la loro formazione e li introduca alla comunità scientifica.

Stefano Picciolo, MD, Membro Affiliato ACCP, Messina

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

Gli iscritti internazionali all'ACCP*

Fellow o Membro Internazionale

L'iscrizione a candidato come *Fellow o Membro Internazionale*, che include l'abbonamento personale a CHEST, costa $174 all'anno.

Membro Affiliato

Uno specializzando in "chest medicine" (broncopneumologia, cardiologia, critical care, ecc.), può candidarsi come Membro Affiliato. L'iscrizione, che include l'abbonamento personale a CHEST, costa $48 all'anno per la durata della sua specializzazione e per i due anni successivi. Al termine di questo periodo l'iscrizione avviene come Fellow o Membro.

Membro Alleato

Infermieri, fisioterapisti e amministratori, specializzati in "chest medicine", possono candidarsi come Membri Alleati (internazionali) al costo di $60 all'anno.
Per i Membri Alleati l'abbonamento a CHEST costa $84 all'anno.

* Stati Uniti e Canada esclusi.

Quattro modi per ottenere più informazioni su come iscriversi

TELEFONO
090 2212003

MAIL
Segreteria Nazionale ACCP
Dott. Stefano Picciolo
Clinica Malattie Respiratorie
Policlinico Universitario
"G. Martino"
Via Consolare Valeria, 1
98125 Messina

FAX
090 2503112

Si prega di includere nome, indirizzo, città e provincia, oltre al numero di telefono o fax insieme alla corrispondenza. Inoltre si prega di indicare la categoria di iscrizione desiderata e inizialmente non inviare denaro.

E-MAIL
stepic@gmail.com

OFFICINE COPPA

Tutti ci conoscono e ci apprezzano
per il Polmone d'acciaio.
Oggi siamo in grado
di offrire alla classe medica
anche una Corazza
(per uso ospedaliero e domiciliare).

**finalmente
siamo negativi
su tutta la linea**

Per informazioni contattateci.
Tel. 015 22278 Fax 015 26292
E-mail: coppabiella@tin.it

Una tranquilla affidabilità.

ABBONAMENTO S

RISPARMIO

MEMO
Abbonarsi

€ 24,80
per 4 numeri

€ 36,00
per 4 numeri

€ 60,80

12 mesi in compagnia di PNEUMORAMA + CHEST

a soli **40 Euro!**
(20,80 Euro di risparmio)

Telefono 039 2304440
Fax 039 23044442
www.midiaonline.it

Per abbonarsi subito.
Telefona al numero verde
Numero Verde 800-601715

MIDIA EDIZIONI
Abbonarsi per non perdere neanche un numero

INDICE DEGLI INSERZIONISTI
OTTOBRE-DICEMBRE 2006

American College of Chest Physicians
Calendar. A-6
Come iscriversi all'ACCP. . . . . A-24 - A-25
I Sillabi, Midia Edizioni. . . . . A-15 - A-23
CHEST 2007. . . . . A-4
SEEK Volume XI, Midia Edizioni . . . . . 4 - A-22

Altana. . . . . IV copertina

AstraZeneca
Symbicort . . . . . A-1 - A-2 - A-3

Congresso Asma Bronchiale e BPCO 2007 . . . . . A-15

Dompé
TOBI. . . . . III copertina - A-17 - A-18 - A-19

Evento MIDIA
GIMBE, Evidence in Pneumology. . . . . A-7 - 70

Linde Medicale
Istituzionale A-16

MIDIA Edizioni
Karger. . . . . A-20 - A-21

MIDIA Edizioni
Il test da sforzo cardiopolmonare A-23

MIR
Spirometria, ossimetria, telemedicina A-10

Officine Coppa
Istituzionale A-26

SensorMedics
Bodymedia . . . . . II copertina

Vivisol
Ventilazione A-12

Dep. Min. Sal. 20.12.2000

Tobramicina
soluzione da nebulizzare

TOBI®

300mg/5ml soluzione da nebulizzare
J01GB01
Tobramicina

Dompé s.p.a.

SACRA EST MEDICINA VETUSQUE DEORUM INVENTUM

Centro Servizi Medico Ospedalieri con Farmacovigilanza norme CEE

ALTANA h h h h h

Leader nella ricerca di nuove terapie

Altana Pharma è impegnata nello sviluppo di nuove generazioni di soluzioni terapeutiche per le patologie respiratorie.
Grazie allo spirito innovativo che la caratterizza, alla quantità di risorse impegnate, alla partnership consolidata con il mondo sanitario, Altana Pharma è sin da oggi attivamente al lavoro con l'obiettivo di garantire un miglior futuro ad ogni paziente.

ALTANA Pharma
RESPIRATORY

ALTANA